

ГУ «ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

УДК 616.155.194.616.12.008.

*На правах рукописи*

**Эмомзода Исматулло Хайдар**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АНЕМИЧЕСКОЙ  
КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Одинаев Ш.Ф.

Душанбе-2024

## Оглавление

<b>Перечень сокращений и условных обозначений.....</b>		
<b>Введение .....</b>		<b>3</b>
<b>Общая характеристика работы.....</b>		<b>8</b>
<b>Глава 1</b>	<b>Современные аспекты патофизиологии обмена железа и формирования кардиомиопатии.....</b>	<b>16</b>
<b>Глава 2</b>	<b>Материал и методы исследований.....</b>	<b>42</b>
2.1	Общая характеристика выполненных исследований.....	42
2.2	Методы исследований.....	46
2.3	Методы статистического анализа.....	53
<b>Глава 3</b>	<b>Особенности клиники и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с железodefицитной анемией</b>	
3.1.	Лабораторная и клиническая оценка состояния анемического синдрома .....	55
3.2.	Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с анемией различной степени тяжести.....	62
<b>Глава 4</b>	<b>Роль гомоцистеина и липидного обмена у пациентов с анемическим синдромом в формировании патологии сердца .....</b>	<b>78</b>
4.1.	Роль перекисного окисления липидов в формировании анемической кардиомиопатии .....	84
<b>Глава 5</b>	<b>Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей на фоне комплексной терапии пациентов с дефицитом железа карбоксимальтазатом.....</b>	<b>91</b>
<b>Глава 6</b>	<b>Обзор результатов исследования.....</b>	<b>109</b>
	<b>Выводы.....</b>	<b>123</b>
	<b>Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....</b>	<b>124</b>
	<b>Публикации по теме диссертации.....</b>	<b>125</b>
	<b>Список литературы .....</b>	<b>127</b>

## Перечень сокращений, условных обозначений

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АЗ	антиоксидантная защита
ЖДА	железодефицитная анемия
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ДН	дыхательная недостаточность
ЖЕЛ	жизненная ёмкость лёгких
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	Интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
МЗиСЗН	министерство здравоохранения и социальной защиты населения
МД	малоновый диальдегид
МНО	международное нормализованное отношение
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МО	минутный объем
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПТВ	протромбиновое время
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТЗС	толщина задней стенки
ФВД	функция внешнего дыхания
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений

ЭКГ	Электрокардиограмма
УО	ударный объем
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
КСО	конечно-систолический объём
КДО	конечно-диастолический объём
ЛЖ	левый желудочек
ЭхоКГ	Эхокардиография
Нб	Гемоглобин
Fe <sup>2+</sup>	закисная форма железа
pO <sub>2</sub>	парциальное давление кислорода
Me-	интерквартильный показатель медианы
RDW	Эритроциты
PLT	Тромбоциты
WBC	Лейкоциты

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Железодефицитная анемия (ЖДА) по сегодняшний день остаётся широко распространённой проблемой во многих странах мира, приобретая характер эпидемии, обусловленной дефицитом железа [Богданов А.Н., 2018; Юдин Г.В., 2021]. Современные научные труды указывают, что железодефицитная анемия является причиной иммунодефицита, снижения резистентности организма к инфекции и патологических состояний со стороны внутренних органов [Богданов А.Н., 2018; Тихомиров А. Л., 2020; Мареев Ю.В., 2021]. Кроме того, анемия зачастую становится основной причиной формирования кардиологической патологии в виде «анемической кардиомиопатии» [Дворецкий Л.И., 2015; Гуркина А.А..2023]. При этом клинические симптомы заболевания долгое время остаются маловыраженными, тогда как современная инструментальная кардиология и лаборатория позволяет в короткие сроки установить причину кардиомиопатий [Зубрихина Г.Н., 2016; Степин А.В., 2023].

На фоне анемии у пациентов с хронической анемией нередко развивается хроническая сердечная недостаточность, обусловленная диастолической дисфункцией миокарда желудочков на фоне ремоделирования сердца. [Амосова Е.Н., 2017; Кобалава Ж.Д., 2023]. Патологическое ремоделирование сердца зачастую у пациентов с анемическим синдромом может диагностироваться на поздних стадиях заболевания т.е. когда формируется стойкая хроническая сердечная недостаточность и формирование необратимых патологических состояний. Данному клиническому этапу неизбежно предшествуют нарушения метаболического характера, создавая порочный круг повреждения кардиомиоцитов. К настоящему времени имеются сведения указывающие на роль процессов перекисного окисления липидов как усугубляющего фактора анемической кардиомиопатии [Ланкин В.З., 2016; Кириленко, Е. А., 2017].

В последние годы авторами обращается внимание на важность формирования кардиальной патологии при анемии нарушениям

метаболического и энергетического типа синдрому дисбаланса липидов и нарушению обмена гомоцистеина [Шогенова М.Х., 2015; Фадеев Г. А., 2020]. В свою очередь неизбежное вовлечение в процесс дисбаланса процессов перекисления липидов становятся усугубляющим факторам формирования анемической кардиомиопатии и другой сердечно-сосудистой патологии. В ряде работ установлен факт усиления окислительного стресса и снижения антиоксидантов при анемическом синдроме и недостатке железа в организме [Затонский, С.А., 2013; Сахин В.Т., 2018]. Научные исследования установили зависимость концентрации гомоцистеина с патологией сердца [Сухоруков В. Н., 2016; Ларина, В. Н., 2019].

Для Республики Таджикистан вышеуказанные аспекты являются наиболее актуальными, поскольку в последние годы регистрируется тенденция увеличения пациентов с железодефицитной анемией среди различных возрастных групп. В клинической практике не всегда применяются стандартные критерии анализа исследования таких пациентов с анализом показателей сывороточного железа, ферритина коэффициента насыщения трансферрина.

**Степень изученности научной проблемы.** В последние годы в практике кардиологов и врачей общей практики стали регистрироваться клинические случаи неуспешного лечения кардиомиопатий атипичного генеза. В течение многих лет они носили «маску» неизвестных форм кардиомиопатий и регистрировались на поздних стадиях. Зачастую данные формы кардиомиопатий имеют постепенное начало и обусловлены хроническим, длительным течением анемического синдрома. Последнему факту не всегда уделяется должное внимание врачами, тогда как он создаёт дополнительные нагрузки на миокард и способствует формированию необратимых последствий на поздних стадиях. В диссертационной работе использован клинический и научный материал отделений Республиканского центра кардиологии и отделения гематологии РКБ, а также научные наработки и идеи российских и зарубежных авторов [Дворецкий Л.И., 2015; Амосова Е.

Н., 2017; Girelli D, 2018]. Согласно многочисленным исследованиям и научным публикациям современной кардиологии вполне обосновано возникают вопросы неэффективности лечения пациентов с кардиомиопатиями, имеющими анемию. При этом остаются открытыми вопросы ранней диагностики таких состояний, критерии тяжести клинического течения, лечения, профилактики. Результаты литературных источников и собственных наблюдений показывают, что лечение таких форм анемической кардиомиопатии имеет ряд аспектов в плане формирования осложнений, а лечение и профилактика их не всегда является успешной [Вялов С. С., 2016]. Современные аспекты гематологии и кардиологии регистрируют факт того, что каждый третий пациент с анемическим синдромом имеет нарушение диастолической и систолической функции миокарда, что долгое время может компенсироваться резервами сердечно-сосудистой системы. В данном плане изучение вопросов анемической и других форм кардиомиопатий в нашей республике не получило дальнейших разработок. В тоже время практический опыт и литературные сведения показывают, что врачи в повседневной практике не всегда используют патогенетические препараты. Учёт представленных аспектов позволит своевременно корректировать состояние сердечно-сосудистой системы при анемическом синдроме, что позволит значительно снизить риск развития осложнений и летальности [Быкова О. В., 2018].

#### **Связь работы с научными программами (проектами), темами.**

Диссертационное исследование проводится в рамках НИР Республиканского клинического центра кардиологии МЗ и СЗН РТ и научных проектов НИИ Профилактической медицины. Представленные исследования являются фрагментом научных проектов в области внутренних болезней, кардиологии и других специализаций. Все исследования проведены в соответствии с этическими нормами и международными протоколами (2017г).

## **Общая характеристика исследования:**

**Цель исследования:** изучить клиническо-патогенетические особенности формирования анемической кардиомиопатии у пациентов с железодефицитной анемией и разработать алгоритм её ранней доклинической диагностики и терапии.

### **Задачи исследования:**

1. Исследовать особенности клинических симптомов, ранних гематологических и гемодинамических изменений у пациентов с различной степенью хронической железодефицитной анемией.
2. Изучить роль процессов перекисного окисления липидов и гомоцистеина в формировании анемической кардиомиопатии.
3. Оценить эффективность карбосимальтозата в комплексе с антиоксидантами на клинико-гематологические и гемодинамические показатели у пациентов с тяжёлой степенью железодефицитной анемией.
4. Разработать диагностические критерии формирования анемической кардиомиопатии и представить алгоритм ранней доклинической диагностики формирования анемической кардиомиопатии.

**Объект исследования.** Материалом диссертационных исследований послужили 120 пациентов, поступившие в отделение гематологии с нарушениями в деятельности сердечно-сосудистой системы, а также пациенты отделения артериальной гипертензии РКЦ кардиологии г. Душанбе. Клиническое обследование пациентов отделений и выполнение инструментальных методов исследования, а также проведение специальных методов исследования проведены в соответствии с планом кардиологического и гематологического планов и клиническим рекомендациям, утверждённым МЗиСЗН РТ (2019 г.). Базы исследования для каждого этапа определялись репрезентативностью, доступностью и качеством исходной информации, которая внесена и обработана в компьютерной среде.

**Предмет исследования.** Предметом исследования послужило выявление ранних клинико-гематологических симптомов и выявление патогенетических



аспектов формирования анемической кардиомиопатии. Все клинико-гематологические показатели были сопоставлены с результатами специальных и инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, показателями липидов и процессов перекисного окисления липидов). Предметом исследования также была оценка эффективности применения патогенетической терапии основанной на выявленных нарушениях в исследуемых системах.

**Научная новизна исследования.** Результаты диссертационных исследований впервые охватили аспекты формирования кардиологической патологии у пациентов с железодефицитной анемией.

- Установлены ранние нарушения систолической и диастолической дисфункции миокарда при железодефицитной анемии различной степени тяжести. Выявлены ранние нарушения глобальной диастолической сократимости, которые можно интерпретировать как ранние критерии формирования анемической кардиомиопатии.
- Впервые выявлены изменения геометрических показателей сердца при анемии, которые характеризуются дисфункцией правого и левого желудочков миокарда, гипертрофией миокарда левого желудочка, увеличением толщины межжелудочковой перегородки, выраженной дилатацией сердца. При тяжёлых формах анемии установлено выраженное снижение фракции выброса ЛЖ.
- Выявлена взаимосвязь изменений структурно-функциональных и геометрических показателей с процессами ПОЛ и АЗ.
- Установлен факт нарушения липидного обмена во взаимосвязи с изменениями липопротеидов и гомоцистеина, что характеризуется выраженной дислипидемией и высокими уровнями гомоцистеина. При анемиях различной степени тяжести.
- Дано научно-патогенетическое обоснование комплексной терапии пациентов с тяжёлыми формами анемии, включающей карбоксимальтозат, антиоксиданты, витамины и метаболические препараты. Показан

выраженный клинический эффект и положительную динамику гематологических и кардиогемодинамических показателей.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования;**

В ходе выполнения диссертационных исследований выявлены ранние клинические симптомы формирования анемического сердца во взаимосвязи с гематологическими нарушениями, характерными для анемии различных степеней.

- Установлены ранние предикторы в показателях процессов перекисного окисления липидов, нарушения баланса липидов и гомоцистеина, которые можно использовать как ранними диагностическими маркерами кардиомиопатии и для контроля эффективности терапии.
- Для врачей кардиологов и гематологов в клиническую практику введены критерии ранней диагностики пациентов с анемической кардиомиопатией, которые основаны на расчёте гематологических показателей, а также показателей глобальной сократимости миокарда и геометрического ремоделирования сердца.
- Для практической медицины и научно-педагогической деятельности кафедр кардиологии разработаны и внедрены методические рекомендации по тактике ранней диагностики и ведения пациентов с анемической кардиомиопатией.
- Научно обосновано применение карбоксимальтозата, селен-актива в комплексной терапии с метаболическим препаратом (милдронат) для лечения пациентов с тяжёлыми формами ЖДА на фоне анемической кардиомиопатии .

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику Республиканского клинического центра кардиологии г. Душанбе, отделения гематологии РКБ, а также используются в учебном процессе кафедр внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино и Таджикского Национального Университета.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Ранними клиническими симптомами формирования анемической кардиомиопатии являются одышка, сердцебиение и усталость, а со стороны гематологической картины регистрируется двухкратное уменьшение сывороточного железа.
2. С ранних стадий анемического синдрома у пациентов регистрируются различной степени нарушения диастолической дисфункции и ремоделирование с расширением полостей сердца на фоне глобального снижения сократительной способности миокарда.
3. Фактором прогрессирования анемической кардиомиопатии является усиление процессов липопереоксидации в комплексе с увеличением гомоцистеинемии.
4. Средняя и тяжёлая степень анемии характеризуются усилением окислительного стресса с превалированием процессов пероксидации над факторами антиоксидантной защиты, что усугубляет клинико-гематологическое состояние пациентов и может быть прогностически неблагоприятным критерием формирования анемической кардиомиопатии.
5. Комплексная терапия препаратами железа в сочетании с антиоксидантами и метаболитной терапией у пациентов анемической кардиомиопатией способствует улучшению гематологических показателей и стабилизации гемодинамических нарушений.

**Степень достоверности результатов.** Исследования представлены в виде проспективных когортных с высокой широтой исследования по различным разделам клинической медицины и большим объёмом исследований. Исследования стационарных пациентов медицинских карт, результатов инструментальных и специальных методов исследования подвержены методологической и статистической обработке. Заключение и результаты по практическому применению достоверны и обеспечены широтой выборки, обширностью первичного материала, количественным и качественным

анализом результатов исследования. Все исследования выполнены в соответствии и согласно этическим принципам и протоколами.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа посвящена разделам внутренних болезней кардиологии и гематологии. В исследованиях основной упор сделан на проблемах формирования сердечно-сосудистой патологии при анемии, коморбидности состояний и соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункты 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека. Содержание диссертации, а также выполненные исследования отражают различные разделы внутренних болезней. Все научные положения, выводы и рекомендации по практическому применению также соответствуют разделам внутренних болезней.

**Личный вклад соискателя.** Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие в стационарном обследовании и лечении пациентов. Им самостоятельно проведён анализ и интерпретация полученных результатов и анализ литературных источников. Инструментальные исследования, клиническое обследование проведены лично автором. Написание диссертационной работы и научных статей принадлежит автору. Единицей наблюдения в исследованиях был выбран аспект «случай-пациент». Биохимические исследования включающие исследование липидов, гомоцистеина и показателей перекисления выполнены совместно со специалистами лаборатории «Диамед» и «Референс», которые внесены в компьютерную базу и анализировались лично автором.

**Апробация диссертации и информация об использовании её результатов.** Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на научной практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Инновации в медицине: от науки к практике», (Душанбе, 2023 г.); на съезде кардиологов Республики Узбекистан

«Превентивная кардиология: от первичной профилактики до кардио-реабилитации» (Ташкент, 2023 г), а также на заседании учёного совета Таджикского НИИ профилактической медицины (Душанбе, 2022 г.).

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертационного исследования опубликованы 9 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 143 странице компьютерного текста (TimeNewRoman-14; абзац-1,5). Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературных сведений за последние годы (глава 1), материалов и методов исследования, включающих специальные и инструментальные методы (глава 2), 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения и списка литературы, включающего 143 источников (из них 77 из стран СНГ и 66 зарубежных). Диссертационная работа иллюстрирована 22 таблицами и 17 рисунками.

## **Глава 1.**

### **Современные аспекты патофизиологии обмена железа и формирования кардиомиопатии**

В практической кардиологии все чаще встречаются состояния, обусловленные нарушениями со стороны других органов и систем. К числу таких состояний относится анемический синдром с выраженным снижением уровня гемоглобина и эритроцитов. В таких случаях патогенетическим началом формирования патологии со стороны сердца является снижение уровня гемоглобина, что в последующем представлено сложным переплетением патогенетических механизмов. Анемический синдром и анемию в современной медицине не следует рассматривать изолированно, а чаще как симптом каких либо патологических состояний в организме. В лечебной практике анемия может вызвать клинические трудности в диагностике и лечении, что особенно часто регистрируется при различной коморбидности состояний [20]. Ряд современных исследований указывает на новые формы анемии, которые развиваются прогрессивно в течение 30 дней, зачастую становясь причиной поражения внутренних органов и нередко с летальными исходами [78, 108]

Основными этиологическими аспектами анемии у человека могут являться различные внешние и внутренние факторы среди которых авторы выделяют воспалительные, аутоиммунные процессы, нарушения ионного обмена и другие. Так, исследованиями Joosten E., с соавторами подчеркнули важность хронического воспаления в этиологии анемического синдрома. Авторами было установлен факт наличия анемического синдрома у 191 пациента с хроническими формами воспаления. Неоспорим факт формирования анемического синдрома у пациентов с хронической болезнью почек, который по сведениям автором составил 16%. Помимо указанных причин большинство авторов отмечают формирование анемии при онкологических процессах, инфекционных заболеваниях [112].

**Физиология метаболизма железа.** Множество исследований, посвящённых физиологии обмена железа указывают на неразрывную связь его с гемоглобином. На высокой доказательной базе установлено, что гемоглобин является сложным белком с высоким содержанием железа. Известным стало то, что данный тип белка участвует в кровообращении и связывании с молекулами кислорода. При этом также имеет способность переноса кислорода по всем тканям и органам. Несмотря на множество научных исследований, посвящённых вопросам гемоглобина его строение остаётся малоизученным и только фундаментальные исследования Макс Фердинанд Перуца датированные 60-ми годами прошлого столетия позволяют существенно описать физиологические функции и строение гемоглобина. В частности, его исследования подтвердили, что гемоглобин является сложным белком из группы хромопротеинов, а основу структуры составляет гемопорфириновое ядро с высокой концентрацией ионов железа.

Для практической гематологии важны исследования по контролю запасов железа в организме. В данном направлении исследования указывают, что в организме человека запасы железа могут достигать до 90-120 мг/кг в незначительной степени превышая у лиц мужского пола [143]. Знание запасов железа имеет важную роль в обеспечении ежедневного синтеза гемоглобина, а также в процессах его циркуляции в организме. На сегодняшний день известно, что сложный патогенетический механизм старения эритроцитов с последующим их распадом обеспечивает дополнительное поступление ионов железа. Этому процессу в организме отводится важная роль, а обеспечиваются данные процессы селезёночными макрофагами. Дополнительное поступление железа обеспечено поступлением ионов с пищей и продуктами питания или пищевыми добавками с высоким содержанием железа [143]. Рассматривая литературные сведения с патофизиологической стороны авторами указывается токсическая сторона ионов железа, что контролируется системой окислительно-восстановительного фосфолирования. Данное патофизиологическое обстоятельство обеспечено изменчивостью валентности железа т.е.

переходом  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$  [39]. Переплетение сложного патогенетического механизма обмена железа обусловлено также способностью ионов двухвалентного ( $Fe^{2+}$ ) связываться с пероксидазными группами. При этом образуется большое количество разрушительных липидных свободных радикалов [134]. Полученные результаты научных исследований сводятся к единому мнению о том, что физиологический обмен железа в организме регулируется на тканевом и клеточном уровне [42].

Согласно физиологическим основам обмена железа в организме все запасы ионов распределены на гемовые в виде трансферина, ферритина, гемосидерина, а также негемовые структуры. Основное содержание железа сосредоточено в различных клетках организма и в частности 55% его насчитывается в гемоглобине эритроцитов, 10% в виде миоглобина [35]. С другой стороны имеются также поступления закисной формы железа с продуктами питания [ $Fe^{2+}$ ], а окиси железа всасываются уже в желудочно-кишечном тракте и особенно в двенадцатиперстной кишке. При этом большинство авторов указывают, что из ориентировочно 10-12 мг поступающего железа в организм только 1-2 мг способно абсорбироваться и продолжать физиологический обмен. Незначительно больше количество способно абсорбироваться у беременных до 3-5 мг [107, 27]. Перенос белка происходит однократно, а на повторный синтез данного вида белка у организма уходит более 6 часов. В этой связи частое пероральное применение большого количества препаратов железа является нецелесообразным, поскольку адсорбция в кишечнике невозможна и снижена, при параллельном увеличении его концентрации в желудочно-кишечном тракте [107]. Важная роль в обмене, транспортировке и депонировании железа принадлежит рецепторам трансферина. Не менее важным белком, участвующим в преобразовании закисных форм железа является церулоплазмин [39]. Его способность окислять железо до трёхвалентной формы в дальнейшем обеспечивает связывание ионов железа с апотрансферритином. Достаточное количество цистеина и глутатиона способствует отщеплению одного атома



железа из трёхвалентного состояния, что обеспечивается и клетками ретикулярной системы. При этом апотрансферрин вновь приобретает возможность возвращения в кровь, обеспечивая возможности выхода железа. Далее запасы железа пополняются направляясь в печень и другие паренхиматозные органы [39]. Так, по данным расчётам авторов в сыворотке крови железа находится в прочно связанном состоянии с белковыми молекулами и находится в пределах 6-7 мг. Степень связи железа с клеточными структурами и белками даже при избыточном синтезе трансферина довольно высокой [41]. По данным литературы показатель связывания железа с трансферрином довольно велика и составляет  $10^{30}$ , тогда как уровень свободно циркулирующего железа может достигать  $6 \times 10^{-9}$  мкмоль [41].

Патофизиологический эффект и обмен железа в организме во многом обеспечивается концентрацией и активностью трансферина, функция которого во многом обусловлена активностью и концентрацией белка сыворотки крови – церулоплазмина. При этом научными разработками было доказано, что церулоплазмин обладает ферроксидазной активностью и при этом участвует в активных окислительно-восстановительных процессах. Как следствие данный белок играет основную функцию которую можно расценивать как антиоксидантную и направленную против активных молекул кислорода [81]. Рядом исследований установлена прямая зависимость повышения активности антирадикальной защиты от уровня церулоплазмина [107, 81, 6]. Для практических врачей наиболее важным аспектом является показатель запаса железа, поскольку именно он отражает физиологические потребности организма и его можно считать маркером нарушений со стороны обмена железа в организме. Основной запас также находится в ферритине, из которого могут высвободиться ионы железа. Для последнего процесса необходим восстановитель железа т.е. гидроокиси железа, которые имеют способность принимать внутриклеточно и восстанавливать ионы трёхвалентного железа. При этом необходимо

учитывать, закисная форма железа  $Fe^{2+}$  может быть активирована только в кислой среде организма [66].

Современные исследования позволяют утверждать, что помимо церрулоплазмينا в правильной регуляции обмена железа т.е. его физиологическая регуляция и контроль осуществляется ещё под влиянием нескольких белковых структур и в частности -белок регулятор гепсидин, гаптоглобин, гемопексин, лактоферрин. Так, согласно результатам многолетних исследований в современная физиологическая роль представленных регуляторов белков заключается в снижении активности ионизированных форм железа ( $Fe^{2+}$ ). Учитывая факт того, что они всегда расположены внутриклеточно и в меньшей степени во внеклеточном пространстве эти процессы протекают на фоне железодефицитного состояния [42]. Рассматривая обмен железа со стороны клеточных структур можно сказать, что сами ионы железа располагаются в митохондриальных комплексах и зачастую в виде цитохрома или ферментов. Тем самым эти условия обеспечивают нормальный физиологический обмен железа [126]. Немалая часть запасов железа сосредоточена в костно-мозговых клетках, тучных клетках, нейтрофилах в виде трёхвалентного железа в виде трёхвалентного железа и кислой форме [42]. Комплексное взаимодействие регуляторов белков в сочетании с ферментами и цитохромами осуществляют роль регулятора процесса гемолиза путём контроля функций клеток апоптоза, с также стареющих эритроцитов. В данном плане исследования J.D. Belcher, указывают, что «...Несмотря на важность гема для аэробной жизни, организм делает все возможное, чтобы защитить себя от гема, который сбежал из своего нормального клеточного отсека. Внеклеточный и внутриклеточный механизмы защиты эволюционировали так, чтобы защитить организм от гема, создав гаптоглобин, гемопексин, альбумин,  $\alpha$ -микроглобулин, гемоксигеназу-1, ферритин, трансферрин и лактоферрин» [91].

Для организма человека более пагубным последствием является не сколько

дефицит железа, а сколько его перенасыщение. В данном случае регуляция поступления его в клеточные, ферментные и кровь строго регулируется гепсидином. В современной гематологии первоначально гепсидин был представлен как «антимикробный пептид», и в его функции входит подавление поглощения избытка железа из кишечника, а также его выход из эритроцитов и макрофагов. На сегодняшний день является доказанным, что гепсидин контролирует общую концентрацию ионов железа в организме, а также осуществляет необходимую поставку его для процессов эритропоэза [125]. Синтез гепсидина в печеночных клетках регулируется множеством процессов и при условиях воспалительных процессов или гипоксии происходит активность или блокада его поступления [89]. Последние исследования позволяют утверждать, что с увеличением возраста регуляция его ослабевает и в организме происходит накопление тканевого железа, способствуя прогрессированию роста вирусов и бактерий, также избыток его пагубно влияет на формирование онкологической патологии, генетических заболеваний, нейровегетативных нарушений, а также в формировании кардиомиопатии. Одной из особенных функций гепсидина считается то, что при гипоферримии им производится блок основных путей поступления железа в плазму крови, тем самым осуществляя ответную реакцию на воспалительный процесс в организме. Данный процесс обеспечивается селезёночными и печёночными макрофагами, а длительно протекающая гипоферримия способствует снижению доступа железа необходимого для синтеза гемоглобина. В последствие это обстоятельство становится основной причиной снижения эритропоэза и анемии и воспалительной реакции [121].

**Этиопатогенез формирования анемической кардиомиопатии.** Наиболее частым спутником анемии становится ХСН с формированием кардиомиопатии анемического генеза [12, 23] Хотя на сегодняшний день о причинно-следственных взаимосвязях ведутся споры в научной литературе единых позиций по данному вопросу нет, что по мнению авторов обусловлено сложным патогенетическим механизмом. Однако все авторы сводятся к

единому мнению о том, что в патогенезе анемии играет важное значение комплекс аспектов. Среди них на первый план выступает дефицитное состояние железа, воспалительный процесс, тяжесть течения сердечной недостаточности, гемодилюция [1].

Дефицит железа. Как правило дефицит железа в литературе носит название – сидеропения или гипосидероз т.е. состояние организма при котором уровень железа недостаточен для потребностей организма. Состояние, которое все чаще описывают авторы могут сформироваться даже при отсутствии анемического синдрома [8].

Практические наблюдения анемического синдрома в литературе и практически наблюдений врачей сводятся к единым клиническими проявлениям: трофические изменения кожи, кератозы (шелушение, трещины кожных покровов), патологии слизистых оболочек, ломкости и выпадения ногтей и волос, гипотрофического глоссита, патологии желудка и кишечника, сидеропенической дисфагии. Механизм обмена железа в организме считается не до конца изученным, хотя многие аспекты его метаболизма являются доказанными. Так, к примеру ежедневная потеря железа с потом, жидкостями организма, кишечником составляет не более 2 мг. Для восполнения ежедневной потери организм такое же количество поглощает с пищей, тогда как для ежедневного синтеза Hb необходимо до 20-25 мг железа. Следовательно, для поддержания уровня Hb и баланса организм использует своё железо повторно, что регулируется внутренней системой [55]. Из общего количества поступившего железа часть переходит в эритроцит и вскоре оказывается в плазме крови, тогда как остатке в кишечнике преобразуются в ферритин. Спустя некоторое время из кишечника ещё часть слущивается клетками эпителия кишечника и покидает организм. Поступившее с пищей железо восстанавливается при помощи мембранных цитохромксидаз. Поступление железа в первую очередь происходит в эритроблестах, гепатоцитах и мышечных клетках [60]. Главным потребителем железа является процесс синтеза Hb, дефицит которого в первую очередь нарушает

транспортировку кислорода. Большая часть железа в виде водорастворимых соединений накапливается в печени (ферритин) [61]. В мышечных клетках (миоцитах) железо активно участвует в синтезе миоглобина, что позволяет создать кислородный резерв в мышцах [5]. Именно с помощью этого железа и осуществляются окислительно-восстановительные реакции и процессы тканевого дыхания. С другой стороны при избытке железа процесс регуляции проводится посредством контроля кишечного всасывания и рециркуляции железа под влиянием гепсидина. Гепсидин способен связывать железо и проводит деактивацию ферритина, тем самым снижая концентрацию железа в плазме крови. Кроме того, гепсидин осуществляет контроль выходя железа из различных макрофгов. Во многом синтез гепсидина зависит от состояния печени, поскольку именно там происходит его синтез. Однако последние участвуют в его образовании только при наличии бактериального воспаления. Избыточное железо откладывается в виде депо– ферритина и гемосидерина [15]. Так, дефицит железа при начальных стадиях формирования ХСН и анемического сердца связан с нарушением питания, дисбалансом натрия, дисфункцией отдела гипоталамуса, именно который отвечает за аппетит [68]. Недостаточность правого желудочка сердца обусловлена отёком слизистой тонкого кишечника и как следствие нарушением его всасывания. С клинической точки зрения авторами рекомендуется обращать внимание при назначении ингибиторов протонной помпы, антигонистов гистамина, поскольку именно при их присутствии снижается кислотность и соответственно всасываемость железа [14] При этом обоснованным научным подтверждением является активация гепсидина при воспалении кишечника, что также снижает всасываемость железа и усугубляет процессы ХСН [82, 62].

**Воспаление.** Воспалительный процесс является важным патогенетическим фактором усугубления анемии и поддержания ХСН с формированием анемического сердца [29, 33, 34]. Высокий уровень выработки интрелейкина-1 и интерлейкина-6 [ИЛ-6] в первую очередь опосредованно обусловлены снижением выработки эритропоэтина. Так, высокий уровень

интерлейкинов ингибируют процесс дифференцировки и пролиферации эритроидных клеток [37, 48]. С другой стороны интерлейкины стимулируют и активируют выработку гепсидина, который в последствии блокирует ферропортин. Ферритин регулирующий высвобождение железа в кровь из кишечника и печени становится недостаточным для общего обмена железа [42]. Следовательно, высокая кишечная абсорбция становится недостаточной и приводит к гипосидерозу и тогда биологическая доступность заблокированного железа в ретикулоэндотелиальной системе становится причиной анемии. При этом регистрируется повышение гепсидина на фоне снижения уровня железа и трансферрина крови. Фундаментальные исследования наших коллег, и в частности Шаповоловой Е.М. показали, что из 64 регистрируется анемия при обследовании 148 пациентов с сердечной недостаточностью. Нередко в исследовании были и пациенты с недостатком витамина В<sub>12</sub>, талассемией, и ХБП. Такого рода коморбидность как указывают авторы несомненно отражается на показателях гемостаза и нарушениях липопероксидации [70].

**Эритропоэтин.** Эритропоэтин как известно синтезируется в корковом слое почек с помощью фибробластов [8]. Вариабельность данного гормона зачастую обусловлена общим состоянием организма, а также показателями гемодинамики. Не менее важным фактором активации эритропоэза является гипоксический стимул т.е. выраженное снижение парциального давления кислорода. Однако данный фактор неоднозначно сказывается на дисбалансе почечного кровотока, что может усугублять скорость клубочковой фильтрации и канальцевую реабсорбцию на фоне сформировавшегося синдрома почечной недостаточности [38]. Со стороны сердца гипоксический фактор становится усугубляющим фактором хронической сердечной недостаточности и активации фактора-гипоксии (1 $\alpha$ ). В этой связи синтез эритропоэтина усиливается прямо пропорционально тяжести состояния сердца и гемодинамики. В исследованиях К. К. Zahidova [141] указывается, что эритропоэтин у большей части пациентов с ХСН остаётся в пределах

нормальных показателей и только у 44,8% регистрируется снижение его уровня. Ряд заболеваний протекающих по типу хронической сердечной недостаточности, а также аутоиммунные нарушения могут стать основной причиной избытка интерлейкинов, что ингибирует синтез эритропоэтина тем самым снижая эритропоэз. В ряде исследований указан гипоксический стимул, нарушения перекисного окисления липидов (окислительный стресс) как факторы снижения эритропоэза [24].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Подтверждённый факт железодефицитного состояния и анемии неизбежно способствует формированию и усугублению ХСН, которая в свою очередь только усугубляет анемию, создавая порочный круг. Многочисленные исследования авторов указывают на то, что ангиотензин-2 способствует уменьшению  $pO_2$  тем самым снижая уровень кровотока в почках и усиливая гипоксическое состояние. При этом на первом этапе происходит усиленный синтез эритропоэтина и эритроидных клеток предшественников [87]. Вполне понятно, что такое состояние благоприятно отражается на течение анемии незначительно её компенсируя, но сама активация рениновой системы отрицательно влияет на функциональное состояние миокарда изменяя гемодинамику в целом. С другой стороны терапия ингибиторами АПФ способствует снижению синтеза Hb из-за снижения выработки эритропоэтина [94]. По этой причине ряд авторов до и после диализных процедур на время прекращения применения ингибиторов АПФ регистрируют повышение уровня Hb. Так, ряд авторов отмечали в исследованиях снижение уровня Hb, что было обусловлено гемодилюцией, которая конечно же была следствием активации ренин-ангиотензиновой системы, задержкой натрия и воды [87].

**Роль фармакологических препаратов.** Согласно клиническим рекомендациям во всех странах мира в лечении кардиомиопатий с ХСН входят ингибиторы ангиотензина и блокаторы рецепторов ангиотензина, В-адреноблокаторы и диуретики. Так, последние исследования авторов сводятся к тому что применение их в течение длительного времени (например

карведилола) способствует выраженному снижению уровня Hb. Часть авторов не исключает влияние рецепторов адренергических на нервную систему. Между тем их блокирование и особенно  $\beta$ 2-рецепторов снижает синтез эритропоэтина и угнетает функцию и пролиферацию эритроидных клеток. Большинство из этих препаратов избирательно влияет на различные виды рецепторов [123]. Последние исследования Y. Nagatomo нашли доказательство в подавлении парасимпатической активности, и соответственно нарушением перфузии органов гемопоеза. Неизбежное ремоделирование сердца при таких состояниях отражается на гемодинамических показателях и соответственно на снижении эффективности базисной терапии [99]. Следовательно, железодефицитное состояние усугубляет течение сердечной недостаточности. Помимо этого ряд авторов отмечает нежелательные побочные влияния аспирина и других антикоагулянтов может усугубляться желудочно-кишечным кровотечением, распространённым побочным, а также ингибиторов протонной помпы, что изменяется кислотность и снижает всасываемость железа [115].

#### **Патофизиологические последствия анемии и железодефицита.**

Таким образом, патогенетическим началом анемической кардиомиопатии по заключениям авторов следует считать снижение оксигенации или гемическую гипоксию которая на первых стадиях сопровождается развитием компенсаторных механизмов. Из основных негемодинамических механизмов ключевыми факторами являются стимуляция эритропоэза, требующая повышенных затрат железа и снижение сродства гемоглобина к кислороду. Эти процессы могут нарушать связывание кислорода в кровеносном русле. [50]. Однако гемодинамические нарушения имеют более медленный тип течения, поскольку сложные и протекают на фоне незрелых эритроцитов. Это в свою очередь создаёт повышенную вязкость крови и плазмы крови [57] В свою очередь низкий уровень гемоглобина неизбежно увеличивает дозирование оксида азота в крови вызывая вазодилатацию множества сосудов, что сопровождается снижением общего артериального давления и снижением



сердечного выброса [105]. Как указывалось ранее активация ренин-ангиотензиновой системы способствует снижению почечного кровотока и соответственно скорости клубочковой фильтрации. Нарушения почечных функциональных процессов задерживают натрий в организме и воду. Следовательно, даже незначительная анемия в таком состоянии становится причиной высокого сердечного выброса даже у практически здоровых лиц [49]. Со стороны эхокардиографических изменений в литературе описаны случаи снижения фракции выброса левого желудочка, повышения общего сосудистого сопротивления, что объясняется увеличением постнагрузки на миокард. В данном плане представляют интерес исследования авторов по изучению функционального состояния сердца у 1200 пациентов с ЖД. Так, результаты позволяют констатировать, что у пациентов имеющих анемию толерантность к физической нагрузке значительно снижена по сравнению с пациентами с СН без анемии [104].

Современные научные исследования описывают более редкие физиологические функции обмена железа в организма к которым автор относит такие как передача генетического материала и экспрессию генов, а также важную роль в регуляции клеточного роста. По данным исследования проведён ряд экспериментальных исследований на животных. Ряд научных трудов также указывают на снижении функций сердца с систолической функцией миокарда и митохондриальной функцией у больных СН [126, 44]. Результаты показали, что в ткани ЛЖ концентрация железа была в 2 раза ниже по сравнению с другими отделами сердца (донорские органы). Кроме того, в ткани ЛЖ было выявлено снижением активности аконитазы и цитратсинтазы, что конечно же объясняется токсическим влиянием радикалов кислорода. Как показатели экспериментальные исследования митохондриальная дисфункция снижает продукцию выработки энергетического потенциала клеток и соответственно контрактильной дисфункцией кардиомиоцитов на фоне высокой степени пероксидации и снижения энзимов [44]. Рассматривая вопрос дефицита железа на клеточном уровне многие авторы пришли к заключению,

что недостаточное поступление в организм железа сказывается негативно на функции митохондрий, снижении синтеза ферментов и витаминов, что в последующем является причиной раннего пироптоза. Кроме того в первую очередь нарушение синтеза белков крови [109]. Помимо ремоделирования сердца при дефицитном состоянии организма некоторые авторы отмечают и ремоделирование сосудов и тканей организма. Эти изменения отражаются в изменении и нарушении когнитивных функций организма, изменении психического состояния организма, нарушении аппетита до анорексии и кахексии. Эти обстоятельства автору связывают с подавлением функции гепсидина и снижении активности переноса железа ферропротеином. Пролиферация клеток эритробластного ряда напрямую зависит от ингибирования и повышенного уровня гепсидина, что способствует усугублению синтеза гемоглобина [62].

**Коморбидность** Согласно общепринятым исследованиям и наблюдениям множества авторов у пациентов пожилого и старческого возраста анемический синдром в большинстве случаев связан не с патологией кроветворной системы, а с коморбидными состояниями. Среди таких патологических состояний авторы часто регистрируют ХСН, ХБП, онкологические процессы, патологию желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания, нарушения питания с низким содержанием витаминов и ионов железа, частый приём антикоагулянтов и аспирина, сердечная кахексия [71,72]

**Патогенетические основы коморбидности.** Патогенетическим началом формирования таких форм анемии является физиологическое снижение синтеза эритропоэтина т.е. гипопролиферативная анемия [43]. С данной точки зрения ряд авторов неизбежно связывают эти процессы с влиянием цитокинов на эритропоэз [5, 4, 69]. С одной стороны в литературе эритропротеин представлен как активный гликопротеид и в этой связи может являться медиатором ускорения и активации эритропоэза. С другой стороны его активация может быть причиной вторичной гипоксии, которая возникает

в ответ на железодефицитное состояние. Учитывая, что основная часть эритропоэтина синтезируется в мозговом слое почек и в незначительной степени в печени представляет интерес функциональное состояние этих органов в практической медицине. Состояние может усугубляться тем, что при анемическом синдроме может быть нарушена микроциркуляция в сторону гипоперфузии почек. Опосредованно такие состояние могут быть причиной усугубления и формирования хронической сердечной недостаточности, поскольку негативно сказываются на перераспределении крови. Как следствие такое состояние способствует формированию анемии у каждого второго пациента с ХСН и она обусловлена дефицитом эритропоэтина [46]. Нарушение формирования эндогенного эритропоэтина связано конечно же с прогрессирующим снижением клубочков почек и их гипоксией и ишемией. При длительном таком состоянии происходит замещение мозгового слоя фиброзной тканью и обратимость данного процесса становится невозможным, поскольку гормон-продуцирующая функция утрачивается полностью почками.

С клинической точки зрения авторы отмечают, что помимо этих процессов нарастает протеинурия, что усиливает потерю трансферина с белками, а также ионизированного железа с мочой. Другим патологическим влиянием является

Подавление костномозговой функции с усугублением анемии, При подобных состояниях авторами отмечена выраженная активация провоспалительных цитокинов и в большей степени интерлейкина [22]. В свою очередь избыток интерлейкина и цитокинов является причиной воспалительных процессов с последующим угнетением процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток и повышением синтеза гепсидина [48].

Нередко практические врачи наблюдают состояние, при котором коморбидность связана с повышенным уровнем сахара крови и это считается пусковым фактором всех патологических процессов. У большей части таких пациентов части пациентов исследователями регистрируется анемия в виде

гемоделиции на фоне которой снижение гемоглобина и гематокрита является следствием повышения объема плазмы крови [75]. На фоне повышенного уровня сахара крови снижается почечный кровоток на всех уровнях почек на фоне повышенной канальцевой реабсорбции, которая ещё более усугубляет повышение объема плазмы. Как считает А. Androne et al. [84] эти процессы и являются основными причинами формирования застойных явлений и отёчного синдрома. Возникающая при этом перегрузка ЛЖ объемом приводит к дилатационным процессам в самом миокарде [79, 30]. Морфологические исследования донорских органов ряда авторов свидетельствуют о увеличении длины саркомеров на фоне перерастяжения миофибрилл миокарда, что является в конечном итоге причиной эксцентрической гипертрофии миокарда. Это явление как считает большинство авторов является необратимым процессом и маркером неблагоприятного исхода, даже при адекватной антианемической терапии [26, 49].

По данным ряда авторов гемоделиция встречается у таких пациентов с частотой 37-50% и является предшественником накопления жидкости и формирования анемического сердца и ХСН. Парадоксальным является факт того, что на фоне анемического синдрома у пациентов регистрируется спрогрессивное снижение фракции выброса левого желудочка при нормальном объеме плазмы крови. Однако, распределение плазмы крови во многом обусловлен уровнем гемоглобина и он зачастую неравномерный [57].

Хроническая почечная недостаточная недостаточность также может стать основной причиной анемии и формированием СН. При таком состоянии на первый план выступает воспалительный процесс и нарушение эритропоэза [93, 100, 52] При уремическом синдроме помимо накопления избыточного количества токсинов и происходит увеличение активных форм кислорода и соответственно избыточному переокислению мембранных белков эритроцитов. По мнению ряда авторов при патологии клеточных мембран в первую очередь в организме разрушаются мембраны эритроцитов, а также повреждаются ткани [103]. Результаты исследований Brookhart M.A. et al., из

117 050 пациентов с ХБП терминальными стадиями находящиеся на программном диализе имели дефицит железа, а также различные формы кардиомиопатий [97, 136].

**Принципы дифференциальной диагностики.** Практические наблюдения авторов указывают, что наиболее ранними клиническими признаками формирования анемического синдрома и сердечной недостаточности являются мышечная боль и быстрая утомляемость. В последующем как известно формируется одышка и отёчный синдром. Со стороны сидеропенического синдрома больные отмечают постоянные головные боли и головокружения, Со стороны психо-вегетативного статуса пациенты отмечают нарушение сна, нервозность и депрессивные расстройства. Представленные симптомы не являются специфичными для анемии и поскольку могут встречаться при различных патологических состояниях авторы не рекомендуют их рассматривать как критерии.. Более специфичными симптомами при анемическом синдроме по данным литературы и сведений множества авторов считаются субъективные симптомы в виде усталости, одышки и сердцебиения [82, 77]. Следовательно, эти симптомы свидетельствуют о формировании патологии сердца при анемии. В таких случаях затруднения в дифференциальной диагностике связаны с мультиморбидности, особенно у пациентов пожилого возраста. В таких случаях необходим сбор анамнестических данных и клинико-лабораторных исследований. Общеизвестными критериями при постановки диагноза ЖДА определяющее значение имеет наличие гипохромной микроцитарной анемии, снижение концентрации гемоглобина и цветного показателя. Так, в гематологической практике гипохромией считается снижение средней концентрации Hb в эритроцитах (менее 24 пг), а микроцитозом уменьшенный размер эритроцитов (<75 нм).

Морфологические изменения при железодефицитной анемии характеризуются изменениями в виде гипохромности эритроцитов, появлением ануллоцитов и изменениями структуры эритроцитов в виде колец.

Со стороны общего анализа крови регистрируется выраженный пойкилоцитоз и анизоцитоз. При этом авторы отмечают отсутствие гемоглобина в центре эритроцита и снижение показателя сывороточного железа менее  $<11,0$  мкмоль/л, а ферритин снижается до 30 мкг/л [41].

Современная гематология однозначно утверждает о взаимосвязи липидов крови и объёмом железа. На сегодняшний день регистрируется большая часть пациентов с дислипидемиями на фоне анемии. В аспекте последнего важная роль отводится обмену гомоцистеина, который представлен промежуточным продуктом обмена метионина. Главная роль в организме ему отводится в стабилизации липидов крови, а при его недостаточном поступлении увеличиваются процессы атеросклероза и атероматоза. Учитывая, что его синтез не осуществляется а его поступление полностью зависит от поступления с продуктами питания необходимо условия для его всасывания и обмена. В данном плане важная роль отводится сульфатным группам и витаминам группы В при помощи которых осуществляется его перенос в организм [127]. Однако часть авторов считают, что его синтез в организме возможен при помощи реметилирования фолиевой кислоты, а при ее отсутствии и анемическом синдроме возникают условия для прогрессирующего атеросклероза [67, 73, 74, 76]. Сложный патогенез преобразования гомоцистеина в организме во многом зависит от активных форм фолиевой кислоты, поскольку именно ей принадлежит роль преобразования его в метионин при избыточном поступлении. В свою очередь преобразование активных форм фолиевой кислоты обеспечивается высокими концентрациями 5-метилтетрагидрофолата. Как следствие при анемии снижение этого фермента может быть основной причиной накопления избытка гомоцистеина в организме [10].

Данные патологические процессы могут усиливаться под влиянием окислительных процессов в мембранах клеток. Даже незначительное количество ионов железа в клеточной структуре может усиливать в несколько раз процесс окислительного восстановления. Данная реакция в литературе

обозначено как реакция «Осипова», которая сопровождается образованием большого количества свободных радикалов [27]. В последующем усиливающийся процесс апоптоза опосредованно усиливается перекисное окисление липидов [72]. Более усугубляющим фактором к активации перекисления липидов является гемическая гипоксия при анемии и ацидозное состояние [134, 7]. Рассматривая данный процесс со стороны эритропоэза можно сказать, что процесс страдает из-за неполного созревания эритроцитов и эндотелиоцитов, вследствие накопившихся большого количества свободных радикалов [138, 130, 44]. Неизбежное разрушение и гемолиз эритроцитов и гемоглобина при данном процессе сказывается выходом из клетки цитохромов. В тоже время усиливающаяся пероксидация может протекать даже при незначительном количестве в крови кислорода. Из всех накопившихся свободных радикалов большая часть подвержена инактивации с последующим превращением радикалов в глутатион-пероксидазу [96, 54]. Данный процесс заканчивается взаимодействием радикалов с оксидом азота с последующим образованием пероксинитрита, обладающего вазоканстрикторным и эндотелий разрушающим действием. [120, 16]. В клинической практике такое состояние уже проявляется рядом симптомов нарушения сосудистого тонуса (повышением артериального давления, перепадом сосудистого тонуса) с прогрессированием формирования атеросклеротических процессов [65, 18].

В литературных источниках такой вид сформировавшегося радикала носит название липоксидрадикал (LO), который как установлено является пусковым фактором к более глубокой пероксидации общих липидов в организме [113, 63, 51]. При этом необходимо отметить, что все данные патофизиологические реакции в организме протекают прогрессивно с повышенной скоростью [45]. В этой связи для практической медицины является весьма важным концентрация трансферрина, лактоферрина и церулоплазмина, т.е. белков острой фазы [32].

Научные публикации последних лет убедительно показывают, что низкий

уровень сывороточного железа крови на фоне прогрессирующего снижения уровня трансферина в последующем усугубляется повышенным уровнем. Данный феномен авторы интерпретируют рядом физиологических особенностей обмена лактоферина в организма и в частности накопления его в межклеточном пространстве при наличии достаточного количества фагоцитов [124]. Авторами замечен факт снижения способности мононуклеарных фагоцитов инактивировать и поглощать лактоферрин. Тем самым формируются условия для угнетения образования гидроксильного радикала и опосредованно функция самозащиты клеточных мембран т.е. процесса мембранной аутопероксидации [114, 40].

**Медикаментозная коррекция.** Многоцентровое исследование терапии анемической кардиомиопатии современным препаратом карсбоксимальтозатом железа были проведены европейскими коллегами. Так, их исследования показали значительное улучшение функциональных показателей деятельности миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста. Исследования были улучшены в стороны эхокардиографических показателей и в частности фракции выброса и геометрических показателей [41, 129]. По препарату нового поколения –феринжект были проведены аналогичные исследования, которые также показали улучшение геометрических показателей миокарда при длительном применении препараты при анемической кардиомиопатии. Исследования были выполнены автором на основании лечения более 300 пациентов с тяжёлым и средне-тяжёлым течением железодефицитной анемии на фоне выраженных симптомов хронической сердечной недостаточности. При этом авторы указывают, что у более половины пациентов была фракция выброса левого желудочка менее 44%, а дефицит железа был следующим: ферритин <100 нг/мл, уровень сатурации трансферина менее 20%) [36].

По поводу данного препарата были проведены исследования, которые затронули показатели степени насыщения крови кислородом. Так, рандомизированное исследование -EFFECT-HF показали, что применение



карбосимальтозата 170 добровольцам с тяжелым течением анемии отмечалось и улучшение лабораторно-клинических симптомов, а также было зарегистрировано двухкратное увеличение  $VO_2$  [75, 41].

Многоцентровые научные работы под типом FAIR-HF2 охватили пациентов с ЖДА на фоне ХСН с низкой фракцией выброса и с систолической дисфункцией ЛЖ показали, что комплексное лечение карбосимальтозатом на фоне метаболитной терапии оказало улучшение клинической симптоматики и гемодинамических показателей с улучшением глобальной сократимости миокарда [101, 13, 110].

Положительный эффект терапии кардиомиопатии при анемическом синдроме был получен S. Anker с коллегами. Так, исследования, проведенные в 2018 году показали, что парентеральное применение препаратов железа оказало снижение повторных госпитализаций по поводу декомпенсированного сердца и другой сердечной патологии [2, 88]. Аналогичные исследования в данном аспекте были проведены рядом исследователей, которые пришли к заключению о высокой вероятности различных осложнений при в/в введении препаратов железа особенно лицам пожилого и старческого возраста. При этом сочетании и коморбидности с ХСН также не всегда является безопасным поскольку высокий риск формирования и влияния побочных эффектов [31, 58, 128, 137]. Учитывая вышеизложенные аспекты научные труды коллег по вопросам кардиологии в большей степени рекомендуют лечение этиологических причин, способствующих формированию анемии и коморбидных с ней состояний (алиментарные нарушения, нарушение питания, заболевания ЖКТ, приём гормональных препаратов) [21, 25].

Современная фармакологическая промышленность предоставила целый ряд пероральных железосодержащих препаратов, которые отображены в виде органических и неорганических солей, биологических добавок (фумарат, лактат, сульфат, хлорид). Нередко эффективными оказываются препараты неионного химического строения т.е. которые входят в состав в виде железа

различной валентности, окислов и других препаратов- протеин-сукциниллат, полимальтозат или сахарозных биологических добавок. Для практической медицины выбор того или иного препарата должно быть строго регламентировано индивидуальными особенностями пациента, сопутствующей патологией и другими аспектами. Для этого необходим учёт суточной дозы, формы введения препарата и контроль гематологических и лабораторных показателей. Практическим врачам между выбором  $Fe^{2+}$  или  $Fe^{3+}$  авторы научных исследований В практической гематологии при вопросе выбора препарата железосодержащего  $Fe^{2+}$   $Fe^{3+}$ , научно-практическая литература рекомендует  $Fe^{2+}$  для быстрого насыщения организма железом. Однако при длительном лечении анемического синдрома целесообразным является применение железа  $Fe^{3+}$  [129, 92]. К числу таких препаратов современная гематология относит гидроксид полимальтозат, карбоксимальтозат как препараты выбора с целью высокой степенью эффективности и малотоксичности. Данные препараты выпускаются в различных формах (таблетки, внутривенные инъекции, комплексы и т.д.). Эффективность препаратов обусловлено тем, что железо [III] имеет гидроксидное ядро и углеводную оболочку. Это обстоятельство позволяет создать белок в виде запаса железа -ферритин, а также наличия контролируемой диссоциацией ионов железа. Наличие полимальтозной оболочки позволяет не терять фармакологическую эффективность препарату в различных средах и ограничить соответственно побочные желудочные эффекты. Согласно общепризнанным научным исследованиям эффективность терапии железосодержащими препаратами определяется следующими критериями: [95, 106]:

- В общей гемограмме регистрируется повышение ретикулоцитов через 6-7 дней;
- Повышение концентрации гемоглобина на  $\approx 2-3$  г/дл через 1–2 недели после начала комплексной терапии;

- Уровень гемоглобина должен нормализоваться через 6-7 недель лечения.

Многие авторы научных исследований рекомендуют обращать особое внимание на динамику изменений эритроцитарных индексов, которые отражают объем эритроцита, содержание гемоглобина в эритроцитах, средние концентрации. В практической медицине у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо разграничивать истинную анемию и гемоделию [9, 98, 102]. Авторами в последние годы регистрируется факт неконтролируемого назначения диуретиков и ингибиторов ангиотензина. Это обстоятельство обусловлено тем, что они могут вызывать блокаду гепсидина при неадекватной дозе. К числу таких препаратов относятся диуретики, блокаторы ангиотензина, а также антагонисты минералокортикоидов. Неконтролируемое их применение для лечения отеочного синдрома зачастую сводится к нейрогуморальным нарушениям и снижению выработки эритропоэтина, безудержной дегидратации с широким аспектом побочных эффектов. Кроме того, имеются литературные сведения о блокировке гепсидина т.е. с дальнейшей потерей контроля поступления и регуляции железа в организме. Все данные аспекты зачастую могут быть причиной функционального железодефицита, усугубляя основное состояние пациента. Одним из таких препаратов является спиронолактон. Важным фармакологическим аспектом данного препарата является его свойство блокировать гепсидин при помощи фермента антигепсидина. Однако данное обстоятельство было продемонстрировано экспериментально на животных [11, 90, 135].

**Препараты железа.** Достоверные результаты эффективности применения внутривенных препаратов железа в литературе подвергается большому критическому замечанию и спорными аспектами их фармакологического влияния. Так, ряд авторов при использовании данных препаратов отмечают выраженный эффект с повышением уровня гемоглобина до 120 г\л при недельном курсе лечения, другие авторы отмечают незначительный прирост до 105 г\л. Эти обстоятельства по всей вероятности

связаны с этиологическими причинами анемии и индивидуальными особенностями организма (возрастом, коморбидностью, основным заболеванием). В этой связи ряд авторов научных исследований Litton E. рекомендуют при назначении этих препаратов оценить все показания и противопоказания [118]. Несмотря на противоречивость исследований при лечении препаратами железа научные работы Brookhart M.A. et al. на основе рандомизированных исследований пришли к заключению о эффективности их применения. Однако авторы указывают на оценку возрастно-половых особенностей и временную дозу вводимого препарата, поскольку ими установлен факт усвоения только 5 мг железа при однократном применении [97]. Этим исследованием автор указал, что при физиологическом гемолизе трансферин может связывать железо в больших количествах до 13,5 мг/сутки [97].

**Эритропоэтин.** На сегодняшний день эффективность эритропоэтина как антианемического средства в литературе подвергается большим критическим замечаниям, поскольку не сформировалось единого мнения о его эффективности. При этом существует единство мнений авторов о том, что пониженная концентрация железа в организме при анемии с низким запасом ионов железа неспособно осуществить адекватный синтез гемоглобина и как правило нарушается процесс эритропоэза [40]. В дальнейшем учитывая, данное положение мнения авторов расходятся в целесообразности применения различных эритропоэтинов как средств медикаментозной патогенетической терапии у больных с хроническими формами анемического синдрома [94]. Учитывая данное положение большинство авторов пришли к заключению, что применение эритропоэтина не всегда обоснованно, особенно в пожилом и старческом возрасте. Так, в научных исследованиях Zarychanski R. на 50 пациентах с анемическим синдромом показано, что применение эритропоэтина в суточной дозе 300 МЕ/кг только на 12 день регистрируется незначительное повышение ретикулоцитов, без каких либо изменений концентрации гемоглобина в организме [142]. Другие исследователи по

данному аспекту считают, что эффект эритропоэтина надо относить к медленным процессам, который обусловлен множеством факторов внешней и внутренней среды. При этом авторы однозначно не исключают замедление его влияния при хронических воспалительных процессах, пожилом возрасте, нарушениях гормонального фона организма и т.д. Несмотря на множество разногласий в научных исследованиях по данному аспекту встречаются научные публикации указывающие, что регулярное и длительное применение очень больших доз эритропоэтина способно улучшить клинический эффект препаратов железа несмотря на патогенетический эффект гепсидина [142].

Наряду с другими препаратами железа в настоящее время идёт разработка потенциально перспективных препаратов на основе лактоферина, гаптоглобина и Хелатора железа DIBI.

Лактоферрин препарат воздействующий на природном метаболизме железа. Авторы с результате многочисленных исследований пришли к заключению, что данный препарат в большей степени не восполняет потери железа, а сколько воздействует физиологически восстанавливая воспалительные процессы в кишечнике. В этой связи препараты на основе лактоферина сегодня в большей степени рекомендована не сколько для лечения анемии, а сколько для противостояния кишечной инфекции [53, 114]. Предварительные клинические испытания показали выраженный эффект в нормализации метаболизма железа, иммунологических ответах организма [116, 114].

**Гаптоглобин.** Фармакологический эффект основан на связывании внеклеточных форм гемоглобина. Обладая высоким сродством с гемоглобином потенциально уменьшает железо во внеклеточном пространстве тем самым снижая его оксидативную функцию [102, 138].

В современной литературе имеются сведения, наглядно демонстрирующие способность гемоглобина транспортировать ионы железа внутрь клеточной структуры с последующей инактивацией внутриклеточного железа от различных бактериальных агентов [131]. Кроме того, согласно научным

трусам Immenschuh S. гаптоглобин и гемопексин можно отнести к антиокислительным веществам (протеинам) которые обладают свойством нейтрализации гемоглобина (внеклеточного) в плазме крови. В свою очередь авторами установлено, что ферменты типа гемоксигеназ способны к инактивации и деактивации гемов для получения ионов железа при окислительных стрессах [111].

**Хелатор железа DIBI.** Научно-практические исследования применения данных видов препаратов показали снижение количества лейкоцитов на 50%, а при комплексном применении в меропинемом более 66%. Также эффективность применения данной группы препаратов была подтверждена снижением количества колоний с 2200 до 100 колоний бактерий в перинатальной жидкости. Дальнейшие исследования этих препаратов было подтверждено в исследованиях Thorburn T. et al [139]. Для современной практической медицины лечение данных форм анемии вызванные воспалительными процессами или протекающие на их фоне весьма актуальны, поскольку именно хелаторы железа патогенетически воздействуют на все звенья патогенеза анемии и воспалительного процесса [139]. Так, последние исследования Ang M.T.C. показали высокую эффективность препаратов данной группы при анемии и бактерий типа S.aureus, а также метицилин устойчивых форм золотистого стафилококка [86].

Подводя итог литературному обзору по формированию анемического сердца при железодефицитной анемии необходимо понимать, что анемический синдром у человека может быть полиэтиологичным заболеванием, тогда как сложный патогенетический процесс в последующем может усугубляться разными аспектами с формированием неразрывного порочного круга патологических изменений. При всех данных патогенетических процессах анемическая гипоксия выступает в роли ведущего фактора, которая и даёт сложную цепь последовательных патологических нарушений, каждое из которых в последствии даёт ещё больший объём необратимых нарушений (рисунок 1.1).



Таким образом, патогенетическим началом анемической кардиомиопатии по заключениям авторов следует считать снижение оксигенации или гемическую гипоксию которая на первых стадиях сопровождается развитием компенсаторных механизмов [140, 117 ] Из основных негемодинамических механизмов ключевыми факторами являются стимуляция эритропоэза, требующая повышенных затрат железа и снижение сродства гемоглобина к кислороду. Сложные патогенетические нарушения сводятся к нарушению обмена и связывания кислорода в крови. При этом более медленно протекают гемодинамические нарушения [79, 83]. Все указанные процессы усугубляются снижением железа и трансферина, а также повышенной вязкостью крови и плазмы [132]. В свою очередь низкий уровень гемоглобина неизбежно увеличивает дозирование оксида азота в крови вызывая вазодилатацию множества сосудов, что сопровождается снижением общего артериального давления и снижением сердечного выброса [24]. Как указывалось ранее активация ренин-ангиотензиновой системы способствует снижению почечного кровотока и соответственно скорости клубочковой фильтрации. Нарушения почечных функциональных процессов задерживают натрий в организме и воду. Следовательно, даже незначительная анемия в таком состоянии становится причиной высокого сердечного выброса даже у практически здоровых лиц [12]. В тоже время тяжёлая степень выраженности анемического синдрома у пациентов может стать причиной увеличения сосудистого сопротивления тем самым увеличивая нагрузку на миокард в целом с последующим снижением фракции выброса левого желудочка. На основе литературных сведений и научных публикаций нами ниже

сформулирована схема формирования патологических нарушений при анемии (рисунок 1.2). На более поздних стадиях формирования кардиомиопатии формируется нарушение геометрических характеристик сердца в сторону гипертрофической или эксцентрической гипертрофии и выраженное снижение глобальной сократимости миокарда [85].

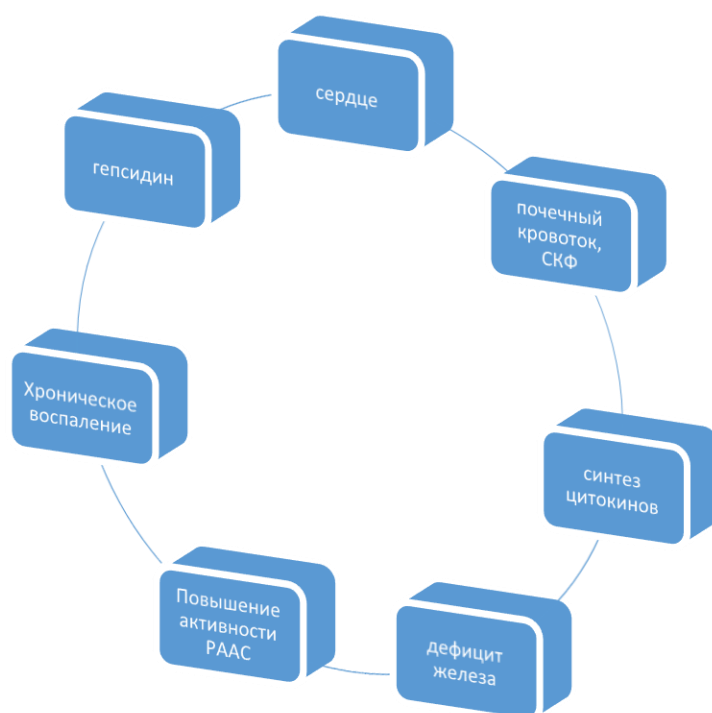


Рисунок 1.2. Патогенетическая цепь формирования сердечной недостаточности



## ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

### 2.1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Научно-исследовательская работа проведена на базе Республиканского клинического центра кардиологии г. Душанбе в отделениях хронической ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии с 2019-2023 года. Также велось наблюдение и обследование пациентов с анемиями в гематологическое отделение РКБ г. Душанбе. В основу научно-исследовательской работы положены результаты кардиологического обследования и стационарного лечения пациентов с анемиями различной степени, имеющие функциональные и органические нарушения со стороны деятельности сердечно-сосудистой системы. Всего было обследовано 120 пациентов с различными степенями анемического железодефицитного синдрома, которые были распределены соответственно степеням тяжести анемии на 3 группы. В 1 группу вошли 40 пациентов с лёгкой степенью анемии, во 2 группу вошло 40 пациентов со средней степенью анемии и 3-ю группу составили пациенты, страдающие в течение длительного времени хроническими формами тяжёлой степени железодефицитной анемии. Из 120 пациентов 64 (53,3%) составили мужчины и 56 (46,7%) женщин. Возраст пациентов колебался от 27 до 72 лет. Согласно поставленной цели больные отбирались на основании клинико-anamnestических и инструментальных показателей.

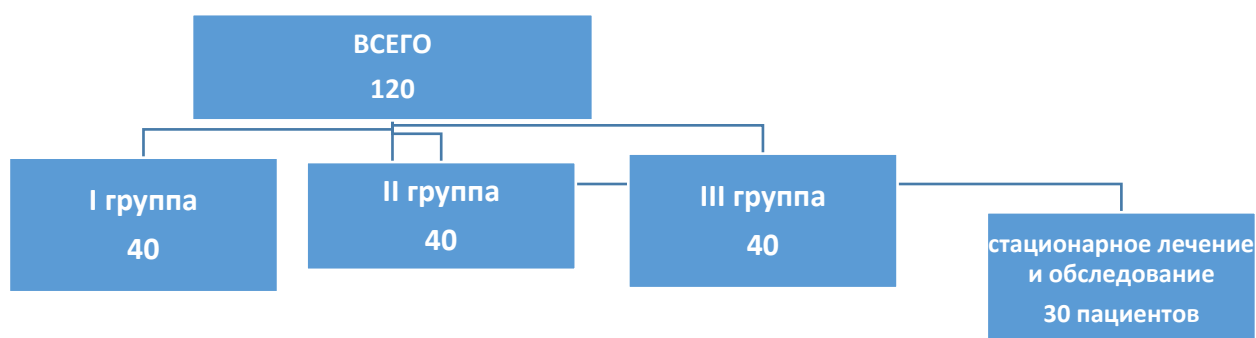


Рисунок 2.1.- Схема обследованных пациентов.

Всем пациентам устанавливался диагноз железодефицитной анемии на основании критериев МКБ-10, Код D50.0 (железодефицитная анемия

вторичная вследствие потери крови). Степень тяжести анемии классифицировали по степени недостаточности гемоглобина лёгкая — 90-110 г/л; средняя — 70-90 г/л; тяжёлая — ниже 70 г/л.

**1 группу** составили пациенты с лёгкой степенью анемии из которых было 17 мужчин и 23 женщины. Все пациенты были жителями г. Душанбе. **2 группу** составили больные с диагнозом Железодефицитная анемия средней степени тяжести в количестве 40 человек из которых было 22 мужчин и 18 женщины. **3 группу** составили пациенты с тяжёлыми формами железодефицитной анемии, страдающие в течение длительного времени. Пациенты данной группы помимо общеклинических жалоб имели жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы. В данной группе было 40 пациентов из которых было 11 лиц мужского пола и 29 женщин (таблица 2.1). В общем количестве обследовано 120 пациентов с различными формами железодефицитной анемии из которых было 50 (41,6%) мужчин и 70 (58,4%) женщин.

**Таблица 2.1.- Распределение пациентов по полу**

	1 группа	2 группа	3 группа	
Мужчины	17	22	11	50 (41,6%)
Женщины	23	18	29	70 (58,4%)
всего	40	40	40	120
Возраст (средний)	52,5±0,4	58,0±1,5	48,0±1,1	
Средняя продолжительность Заболевания	0,4±0,1	1,2±0,2	2,2±0,2	

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$  для произвольных таблиц, \*по Н-критерию Крускала-Уоллиса), р1 – при сравнении с 1 группой, р2 – при сравнении со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни)

## **Основные критерии включения**

- Возраст  $\geq 18$  лет  
Документированный диагноз железодефицитной анемии и согласие на госпитализацию
- Симптомы или признаки сердечной недостаточности (для тяжелой степени анемии)
- Внутривенное или пероральное лечение диуретиками для пациентов с тяжелыми формами анемии  
Дефицит железа: ферритин  $< 100$  нг/мл, или ферритин 100–299 нг/мл + КНТЖ  $< 20\%$
- ФВЛЖ  $< 50\%$  для пациентов с тяжелыми формами анемии
- Отсутствие острых заболеваний, связанных с кровопотерей и хирургические вмешательства ( в течение 3 мес)
- Пациенты с различной степенью железодефицитного состояния

## **Критерии исключения:**

- Острый коронарный синдром, стентирование и аорто-коронарное шунтирование
- Хроническая болезнь почек (терминальные стадии С4-5)
- Гемоглобин  $< 8$  г/дл или показания к гемотрансфузии
- Инфекционные процессы
- Анемия, не связанная с дефицитом железа
- Беременные женщины

Контрольную группу составили практически здоровые лица в возрасте от 30 до 65 лет. Среди лиц контрольной соотношение мужчин и женщин было одинаковым. Лица данной группы не имели функциональных отклонений в работе сердечно-сосудистой системы. За нормальные показатели лабораторно-инструментальных данных были приняты показатели, определённые в группе практически здоровых лиц, а основные показатели обмена железа в организме представлены в таблице 2.2.

**Таблица 2.2.-Показатели обмена железа в организме у практически здоровых лиц (контрольная группа)**

Показатель (единицы измерения)	N -Valid	Me	Q25	Q75
Гемоглобин (г/л)	20	132,5	120	150
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	20	4,095	3,5	4,5
MCV ( $мкм^3$ )	20	89,815	80	100
MCH (пг)	20	30,1	26	34
MCHC (г/%)	20	34,175	32	37
Сывороточное железо (мкмоль/л)	20	18,3	14,5	23
Ферритин (нг/мл)	20	40,31	10	140

Примечание: Me-медиана, Q-квартиль

Критерии включения для группы контроля -уровень гемоглобина от 120 до 150 г/л, сывороточное железо от 12 до 22 ммоль/л, сывороточного ферритина от 19 до 110 ммоль/л, возраст от 25 до 65 лет

Обследование лиц контрольной группы и обследованных пациентов проведено на базе гематологического отделения РКБ и отделения функциональной диагностики Республиканского клинического центра кардиологии с использованием клинических, лабораторно-инструментальных и специальных методов.

Для всех обследованных проведён тщательный сбор анамнеза с целью уточнения этиологии анемии и анализ жалоб, анамнеза исследуемых больных, объективное обследование. На каждого обследуемого пациента заполнялась карта регистрации и анкета с указанием паспортных данных, данных анамнеза, результатов объективного осмотра больного. Характера трудовой деятельности, анамнеза родов и их количества, длительности лактации и кормления грудным молоком, наличием и частотой кровопотерь (при наличии). Также в данную анкету вносились основные данные полученных результатов специальных методов исследования. Учитывая, что при анемии зачастую происходит поражение всех органов и систем, а особенно сердечно-сосудистой системы нами проведены тщательное обследование данной системы. В этой связи в анкету внесены все показатели анализа сердечно-

сосудистой системы: аускультативные данные на наличие патологических шумов, нарушения ритма (в дальнейшем регистрацией на ЭКГ, ЭхоКГ); измерения артериального давления, подсчёта частота сердечных сокращений и пульса.

Общеклинические методы исследования включали: анализ периферической крови с подсчётом лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глист, биохимические исследования, эзофагогастроскопия (при необходимости), электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.

Объём проведённых исследований

		Группы	Контроль
1	Общеклинические методы исследования	120	20
2	Клиническая оценка обследованных	120	20
3	Оценка сердечно-сосудистой системы	120	20
4	Оценка периферической крови (специальные гематологические исследования)	120	20
5	Исследование липидного обмена	120	20
6	Исследование гомоцистеина	30	10
	Исследование показателей ПОЛ и АЗ	120	20
7	Стационарное лечение 30 пациентов с ЖДА тяжелой степени препаратами Феринжент, селен-актив		

### Стационарное лечение группы пациентов с тяжёлой формой анемии.

- Железа карбоксимальтазат (Феринжент) 1000 мг внутривенно 1 раз в неделю 4 недели под контролем гематологических показателей крови и показателей насыщения железа. При необходимости до полного насыщения организма железом было рекомендовано продолжить лечение пероральным препаратом «Железа сульфат + Фолиевая кислота (Ferrous sulfate + Folic acid)» по 1 таблетке в день до 3 месячного курса. Внутривенная инфузия выполнялась через капельную систему, капельно, в 100–150 мл физиологического раствора, в течение 50-60 мин
- Милдронат по 1 капсуле 50 мг 2 раза в день 2-3 месяца.
- Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) до 20-30 мг в сутки (2-3 таблетки) 1-2 раза в день. Курс лечения составляет 2-3 месяца.
- Витамин В<sub>12</sub> по 1 таблетки в день (2 месяца).

- Селен-актив 50 мкг селена и 50 мг витамина С. 1 капсула 3 месяца  
После проведения стационарного этапа лечения под контролем показателей железа, гемоглобина и эритроцитов по необходимости терапия была продолжена пероральными препаратами железа. Назначался «Железа сульфат + Фолиевая кислота (Ferrous sulfate + Folic acid)» по 1 таблетки 2 раза в течение 3-ех месяцев.

Феринжект зарегистрирован в России и имеет регистрационный номер ЛСР-008848/10-300810 от 30.08.2010. Форма выпуска -во флаконах по 2 или 10 мл (100 или 500 мг железа). С 01.01.2016 препарат включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Общий дефицит железа в организме больного рассчитывали по формуле Ганзони [5]:

общий дефицит железа, мг = масса тела больного, кг × (Нб норма, г/л – Нб больного, г/л) × 0,24 +депо железа, мг.

Коэффициент 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000:■ содержание железа в Нб – приблизительно 0,34%; ■ объем крови – 7% массы тела; ■ 1000 – перевод граммов в миллиграммы.

Депо железа у пациентов с массой тела: менее 35 кг-15 мг/кг, целевая концентрация Нб – 130 г/л; более 35 кг-500 мг, целевая концентрация Нб – 150 г/л. Особенностью данной формулы является то, что в ней учитывается количество железа в депо, составляющее значимую (более 30%) часть общего количества железа. Уменьшение запасов железа в депо может быть доказано по снижению концентрации ферритина.

## 2.2. Методы исследования

При поступлении в стационар или на обследование всем обследованным проведено обследование по гематологическому плану с оценкой показателей периферической крови. Для этого был использован гематологический анализатор «Sysmex КХ – 21 N» (Япония 2015) с электронным и автоматическим вычислением показателей гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя, средних объёмов эритроцитов (МСV) и содержание в них

гемоглобина (МСН). Также было вычислено средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС).

Для определения этиологического генеза анемического синдрома всем пациентам проведено исследование показателей обмена железа в крови. Для этого были определены показатели сывороточного железа, ферритина, а также по необходимости определялись показатели насыщения трансферинем железом (НТЖ) и общая железосвязывающая способность (ОЖСС).

Кровь завиралась в количестве 5,0 мл из локтевой вены. **Определение сывороточного железа** проведено методом колориметрии без процесса протеинизации, что было обусловлено высокой достоверностью метода и его простотой. Метод основан на реакциях связывания железа в кислой среде с протеинами и белками, а при диссоциации как известно железо восстанавливается до  $Fe^{++}$ . Ионы двухвалентного железа связываются с хромогеном, окрашивая раствор. Концентрация окраски зависит от количества железа и имеет прямую пропорциональность. Степень окраски определяли фотометрически.

**Уровень сывороточного ферритина** определялся при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с использованием «сэндвич» - варианта. За исходные величины ферритина брались для мужчин при уровне 20-350 нг/мл и для женщин 10-150 нг/мл [25]. В свете проводимого исследования проводилось определение нормативных показателей данного обследуемого района, где Мс гемоглобина - 131,25 г /л; эритроцитов  $Me-4,095 \cdot 10^{12}/л$ ; МCV-89,815 км<sup>3</sup>; МСН-30,1 пг; МСНС - 34,175г%; сывороточное железо - 18,3 мкмоль/л; ферритин -40,31нг/мл.

Всем пациентам ЖДА проводилось общее клиническое обследование, у больных ЖДА выполнялось эхокардиографическое исследование по стандартной методике на аппарате "Sequoia"-512 Acuson (США). Оценивались показатели структуры миокарда, систолической функции ЛЖ, диастолической функции обоих желудочков. Оценка сегментарной диастолической функции ЛЖ проводилась с помощью методики импульсного тканевого

доплеровского картирования. Определялись скорости движения сегментов ЛЖ в раннюю ( $V_e$ ) и позднюю диастолу ( $V_a$ ), отношение указанных скоростей ( $V_e/V_a$ ) и время изоволюмического расслабления ( $i_vrt$ ).

Трансторакальное ЭхоКГ исследование в двух-и трёхмерном режиме проводили на аппарате GE VIVID E90 (GE Healthcare, США) с дальнейшей постобработкой при помощи рабочей станции EchoPac M (GE Healthcare, США).

При стандартном ЭхоКГ исследовании при рандомизации и через 3 мес. в двухмерном режиме измеряли индексированный объём левого предсердия, скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E), в режиме тканевого доплера, скорость септального раннего диастолического пика E', скорость латерального раннего диастолического пика E', максимальную скорость трикуспидальной регургитации. ФВ ЛЖ определяли в двухмерном режиме по методу Симпсона. Измеряли систолическую экскурсию митрального и трикуспидального кольца в M-режиме (MAPSE, TAPSE).

Для расчёта показателей миокардиальной работы оценивали глобальную продольную систолическую деформацию с помощью методики speckle-tracking ЭхоКГ, определяли моменты открытия и закрытия митрального и аортального клапанов с помощью импульсно-волнового доплера или визуально из трёх-камерной верхушечной позиции. Перед проведением ЭхоКГ измеряли артериальное давление сфигмо-манометром на плечевой артерии. С помощью методики построения кривых давление-деформация, входящей в программный пакет EchoPAC (GE Healthcare, США), рассчитывали следующие показатели мио-кардиальной работы ЛЖ:

1. Индекс глобальной работы (GWI) — вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, определяемая как площадь петли давление-деформация (мм рт.ст. %).

2. Глобальная конструктивная работа (GCW)-выполненная миокардом ЛЖ работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (мм рт.ст. %). Конструктивная работа отражает укорочение кардиомиоцитов во время



систола и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления.

3. Глобальная потерянная работа (GWW) — выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (мм рт.ст. %). Отражает удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюмического расслабления.

4. Эффективность глобальной работы (GWE)-отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ ( $GCW/[GCW+GWW]$ ) (%). Для оценки показателей GLS, GCS, глобальной площади деформации (GAS), Twist и Torsion выполнялась регистрация трехмерных изображений с использованием матричного датчика 4V-D с частотой 25-50 кадр/с из апикальной четырехкамерной позиции с задержкой дыхания на выдохе. Далее проводился количественный анализ трёхмерных изображений. В ходе исследования определялись и вычислены следующие показатели: ИОЛП-индекс объёма левого предсердия, ЖКМ -карбоксимальтозат железа, ЛЖ - левый желудочек, ФВ-фракция выброса, E -пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E`avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, делённое на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax- максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist-поворот, Torsion-скручивание, MAPSE-систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE-систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS- глобальная продольная деформация, GCS-глобальная циркулярная деформация, GAS-глобальная деформация площади, GRS-глобальная радиальная деформация, GWI-глобальный индекс работы, GCW -глобальная конструктивная работа, GWW-Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE-эффективность глобальной работы.

**Методы исследования ПОЛ.** Показатели процессов перекисного окисления липидов крови оценивались по содержанию в сыворотке крови диеновых конъюгатов (начальные токсичные вещества процесса),

гидроперекисей липидов (появляются на поздних стадиях процессов ПОЛ) и концентрации уровня малонового диальдегида– конечного и самого токсичного продукта ПОЛ. Данные токсичные радикалы определялись по методам И.Д. Стальной в соавторстве с Л.А. Романовой и Т.Г. Гаршивили (1977). Антиоксидантную защиты организма оценивали по содержанию и активности сывороточной каталазы и супероксиддисмутазы, по методу М.И. Каролук, Ивановой А.И. и др.(1988г) .

Определение малонового диальдегида. Уровень малонового диальдегида определялся по его реакции с тиобарбитуровой кислотой и образованием окрашенного в розовый цвет раствор-триметиновый комплекса, с максимумом поглощения при длине волне 530-532 нм. Окраска раствора пропорциональна концентрации малонового диальдегида.

Методика исследования: 0,05 мл крови из пальца, смешиваем с 0,26 мл дистиллированной воды, получаем гемолизат 1:5. В 0,3 мл гемолизата добавляем 1,7мл дистиллированной воды, затем 01, мл 5% HCl, размешиваем и добавляем 1 мл 20% трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Центрифугируем 20 минут при 1500 об. в мин. Надосадочную жидкость выливаем. К осадку добавляем 0,1 мл 5% HCl и 0,5 мл 20% ТХУ, размешиваем стеклянной палочкой и прибавляем 1 мл 0,75% раствора тиобарбитуровой кислоты. Закрываем пластмассовой пробкой и ставим в кипящую водяную баню на 30 мин. с момента кипения, затем опускаем в ледяную воду, перемешиваем, переливаем в полиэтиленовую пробирку и центрифугируем 20 мин. при 6000 об в мин.

Полученную жидкость фотоэлектрокалориметрируем на ФЭК-е при зеленом свете светофильтра в кювете 0,5 см при 532 нм на СФ-26. При выполнении методики необходимо пробу на реактивы 1:1,4 мл H<sub>2</sub>O-0,1 мл, 5:HCl 1-0,25 мл 20% ТХУ+1,0 ТБК.

Расчёт по формуле 
$$\frac{X = E : Y : 6}{0,156}$$

где  $X$  - концентрация малонового диальдегида  
 $E$  - показатель экстинции исследуемой пробы  
 $U$  - объем пробы  
 $0,156$  - коэффициент экстинции  $1$  нм при  $532$  нм.  
Определение каталазной активности крови.

Ход определения. В колбочку на 50 мл отмеривают 20 мл дистиллированной воды, затем 0,02 мл крови, разведение 1:100. Время разведения крови отмечают.

В такие же 4 колбочки на 50 мл наливают по 7 мл дистиллированной воды. В две колбочки переносят до 1 мл разведенной 1:100 крови, в две по 1 мл предварительно прокипяченного в течении 2 минут этого же раствора. Все 4 колбочки оставляют стоять 30 минут при комнатной температуре, через 30 минут, считая с момента первого разведения крови, в каждую колбочку добавляем по 2 мл 1% перекиси водорода и вновь оставляем их стоять 30 минут. Затем быстро приливаем по 5 мл 10% серной кислоты для прекращения действия фермента и титруем 0,1% раствором марганцовокислого калия до появления стойкого розового окрашивания. Каталаза разлагает часть перекиси водорода, поэтому для титрования первых двух колб приходится потратить меньшее количество титрованного раствора, чем для двух последних. Эту разность используют для дальнейшего вычисления. Так как 1 мл 0,1% калия перманганата соответствует 1,7 мл 1% перекиси водорода, то полученную разность умножают на 1,7 и получают каталазное число, которое относят к количеству эритроцитов. Рассчитывают по формуле:

$$\text{Показатель каталазы} = \frac{\text{каталазное число}}{\text{число эритроцитов}}$$

Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных высших кислот Диеновые конъюгаты образуются в ходе перекисного окисления липидов на стадии образования свободных радикалов в молекулах высших жирных кислот и представляют собой систему сопряженных двойных связей, которые улавливаются спектрофотометром в максимуме поглощения 233 Нм. Указанный метод нами использовался с некоторыми изменениями, в

экстрагирующей системе гептан был заменён на гексан, а изопропиловый спирт на пропиловый.

Ход определения. К 0,2 мл сыворотки добавляли 1,8 мл экстрагирующей жидкости: гексан + пропиловый спирт (1:1), встряхивали в течении 10 мин, затем центрифугировали при 4000 (об) в центрифуге 10 мин. Надосадочную жидкость промывали дистиллированной водой (1/10 объёма надосадочной жидкости). После двукратного встряхивания, отсасывали гексановую фазу к 0,4 мл последней добавляли 2 мл этилового спирта. Оптическую плотность пробы измеряли на спектрофотометрах СФ-46 при 233 нм в кварцевых кюветах. В качестве контроля использовали пробы, содержащие только экстрагирующую фазу.

Содержание ДК в пробе рассчитывали исходя из величины молярного коэффициента экстинкции при 233 нм. для сопряженных диенов полиненасыщенных высших жирных кислот равного  $2,2 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$ . Результаты выражали в микро молях на миллилитр.

Метод определения гидроперекисей липидов В растворах гидроперекиси липидов окисляют  $\text{F}^{2+}$  до  $\text{F}^{3+}$ , который обнаруживается с помощью цветной реакции с тиоцианатом аммония при максимуме поглощения в СФ-46 480 нм. В своих исследованиях мы заменили тиоцианат на роданатистый аммоний (цветная реакция соответствует).

Ход определения. Для осаждения белков сыворотки к 2 мл последней прибавляли 0,2 мл 50% раствора трихлоруксунной кислоты. Осадок отделяли центрифугированием, при 4000 об отделяли к 0,15 мл надосадочной жидкости добавляли 2 мл этанола, затем последовательно 0,015 мл концентрированной серной кислоты, 0,02 мл 5% раствора соли Мора в 3% соляной кислоте и 0,075 мл роданистого аммония до появления малиновой окраски. В качестве контроля использовали 2 мл эталона с 0,15 мл дистиллированной воды. Измерение оптической плотности проводили в течение 10 мин после добавления роданистого аммония на СФ – 46 при 480 нм против контроля. Об относительном уровне гидроперекисей в сыворотке крови судили по величине

оптической плотности, результаты выражали в условных единицах.

Исследование липидного обмена. Для суждения о состоянии липидного обмена у здоровых лиц, больных гипертонической болезнью, проводились исследования следующих показателей:

количество холестерина и лецитина в сыворотке крови по Блюру с цветной реакцией Любермана-Бухарда;

холестерин-лецитиновое соотношение;

содержание общего жира в сыворотке крови (А.Ф.Кривицкий, в модификации Перцовского А.И. и Кромской Г.М.,1967) (165);

коэффициент прочно связанного с белками холестерина (КПСБХ) (О.Н.Никольская, 1966) (153).

Определялись также В и А-липопротеиды сыворотки крови методом электрофореза на бумаге по Свану и модификации Л.К.Баумана, соотношение В/А-липопротеидов. Методики всех приведенных показателей липидного обмена общеизвестны.

Методика определения гомоцистеина. Гомоцистеин исследовали в референс-лаборатории электрохемилюминесцентным методом иммуноанализа (анализатор Architect i2000SR, Abbott Diagnostics). Кровь забиралась из локтевой вены после 6-го часового голодания и исключения жирной пищи из рациона в течение 2 суток.

### **2.3. Методы статистического анализа**

Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с помощью компьютерной программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc). Нормальность распределения выборки оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Представленные показатели в тексте и таблицах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также в виде  $Me (25,75)$ , где  $Me$  – медиана. Для выборочных средних указывался 95% доверительный интервал.  $(\pm ДИ\%)$ ,  $SE$  - чувствительность метода. Парные сравнения в независимых выборках проводились с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни, в зависимых выборках – по  $T$ -критерию Крускала-

Уоллиса. Множественные сравнения между независимыми группами проводились с использованием H-критерия Крускала-Уоллиса, между зависимыми группами – с использованием ANOVA Фридман. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## **ГЛАВА 3. Особенности клиники и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с железодефицитной анемией**

### **3.1. Лабораторная и клиническая оценка состояния анемического синдрома.**

Анализ гематологических показателей у пациентов с железодефицитной анемией позволяет выявить различные гематологические отклонения от нормативов. Наиболее незначительные отклонения были выявлены у пациентов 1-ой группы, имеющие лёгкую степень анемии. У пациентов данной группы показатель уровня гемоглобина (Hb) находился в диапазоне от 117 до 151 г\л, в среднем составляя по группе 111,0 г\л (интерквартиль- 123-140г\л). Уровень числа эритроцитов находился в пределах от 4,0 до  $4,6 \cdot 10^{12}$  /л, в среднем составляя  $4,3 \cdot 10^{12}$  /л (интерквартиль- $4,1-4,4 \cdot 10^{12}$ /л. По уровню цветного показателя регистрировалась нормохромия у всех обследованных в среднем составляя Me-0,9 (интерквартиль-0,8-0,9). Показатель среднего объёма эритроцитов (МСН) для обследуемых данной группы находился в пределах нормативных уровней и составлял от 25,0-30,4 при контрольных значениях Me-27,9. Показатель МСНС, отражающий степень насыщения гемоглобина в эритроцитах у пациентов обследуемой группы был в диапазоне 28,5-32,5%, в среднем составляя Me-31,4% (интерквартиль-25,0-33,5). Средний уровень числа тромбоцитов составил Me- $255 \cdot 10^9$  (интерквартиль - 208-291). По запасам железа в данной группе дефицита не наблюдалось, а средний уровень ферритина составил 66,0 нг/мл (интерквартиль- 109,1-121,0). Показатель сывороточного железа в среднем в группе составил Me-12,0 (интерквартиль-12,5-15,6).

У пациентов со средней степенью тяжести анемии (2-ая группа) показал, что уровень гемоглобина находился в пределах 90-111 г\л, в среднем составляя - 101,0 г\л (интерквартильный показатель 123-140 г\л). Уровень эритроцитов был в диапазоне от 3,8 до  $4,1 \cdot 10^{12}$  /л, в среднем составляя Me- $3,9 \cdot 10^{12}$  г\л (таблица 3.1.)

**Таблица 3.1.- Показатели состояния периферической крови у обследованных пациентов**

Показатель	1 группа (n=40)	2 группа (n=40)	3 группа (n=40)	p
Гемоглобин, НВ, г/л	111, 0±1,5	101,0±2,5 p <sub>1</sub> <0,01	84,0±3,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Эритроциты (RDW)	4,3±0,5	3,9±0,2 p <sub>1</sub> >0,05	3,1±0,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05
Цветной показатель	0,9±0,2	0,7±0,1	0,6±0,1	>0,05
Ср. сод. НВ в одном эр-те, пг МСН	27,9±1,8	25,9±1,6	23,4±1,5	>0,05
Ср. конц. НВ в эр-тах, г/л, МСНС (%)	31,4±2,2	29,4±1,9 p <sub>1</sub> >0,05	22,5±1,7 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	<0,01
Тромбоциты (PLT)	255±1,2	262±1,5 p <sub>1</sub> <0,01	212,0± 1,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Ферритин, нг/мл	66,0±3,9	40,5±5,4 p <sub>1</sub> <0,001	32,1±3,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	12,0±2,3	11, 2±1,2	8,4±2,1	>0,05
Лейкоциты×10 <sup>9</sup> /л (WBC)	5,39±0,26	5,30±0,27	6,36±0,51	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – при сравнении с 1 группой, p<sub>2</sub> – при сравнении со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни)

(интерквартиль- 4,1-4,4 \*10<sup>12</sup>/л. Уровень цветового показателя выявил гипохромию у всех обследованных, составляя значения медианы Me-0,7 (интерквартиль- 0,7-0,8). Средний объем эритроцитов (МСН) для пациентов 1 группы также составлял нормативные значения Me-25,9 (интерквартиль- 25,0-30,4). Уровень наполнения гемоглобина в эритроцитах (МСНС) у пациентов в данной группе варьировал от 26,1 до 30,3%, составляя значения медианы Me-29,4% (интерквартиль- 25,0-33,5). Показатель тромбоцитов в показателях медианы составил Me - 262\*10<sup>9</sup> (интерквартиль -208-291). Запасы железа в



организме характеризовали их недостаток: уровень медианы ферритина составила 40,5 (интерквартиль 109,1-121,0), а для сывороточного железа медиана составила Me-11,2 (интерквартиль -12,5-15,6).

Изменения со стороны периферической крови в большей степени были диагностированы у пациентов 3 группы т.е. имеющие тяжёлую степень железодефицитной анемии. Так, уровень гемоглобина (Hb) имел прогрессивное снижение и варьировал от 80 до 90 г\л, составляя среднюю медиану Me - 84,0 г\л (интерквартиль- 93-104г\л). Существенно снижалось количество эритроцитов в периферической крови и варьировало от 2,8 до  $3,4 \cdot 10^{12}$  /л, составляя показатель медианы Me- $3,1 \cdot 10^{12}$  /л (интерквартиль составил  $3,7-4,4 \cdot 10^{12}$ /л. Уровень цветового показателя выявил нарастающую гипохромию у всех обследованных, составляя значения медианы Me-0,6 (интерквартильный показатель 0,7-0,8). Средний объём эритроцитов (МСН) для пациентов 3 группы также имел заниженные значения Me-23,4 (интерквартильный показатель 25,0-30,4). Уровень наполнения гемоглобина в эритроцитах (МСНС) у пациентов в данной группе варьировал от 22,1 до 27,6%, составляя значения медианы Me-22,5% (интерквартиль -25,0-33,5). Показатель тромбоцитов в показателях медианы составил Me –  $212,0 \cdot 10^9$  (интерквартильный показатель-208-291). Запасы железа в организме характеризовали их недостаток: уровень медианы ферритина составила 37,8 (интерквартильный показатель 109,1-121,0), а для сывороточного железа медиана составила Me-8,4 (интерквартильный показатель -12,5-15,6).

Анализ клинической картины обследованных пациентов проведён согласно распределению по стадиям тяжести заболевания по классификации. Все выявленные жалобы и данные объективного осмотра пациентов вносились в специально разработанную карту и вычислялись в абсолютных цифрах и процентном соотношении от общего числа обследованных лиц в группе. Для получения достоверных сведений нами было отобрано по 40 человек (пациентов) из каждой группы, которые соответствовали критериям включения в исследование.

Клиническое обследование пациентов позволяет выявить наиболее приоритетные жалобы (таблица 3.2.).

**Таблица 3.2.- Частота основных жалоб у обследованных пациентов**

Клинический симптом	1 группа (n=40)		2 группа (n=40)		3 группа (n=40)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
Бледность кожных покровов	4	10,0	8	20,0	25	62,5	<0,001
Сухость кожных покровов	5	12,5	11	27,5	26	65,0	<0,001
Общая слабость	14	35,0	23	57,5	36	90,0	<0,001
Потливость	2	5,0	5	12,5	17	42,5	<0,001
Запоры	1	2,5	9	22,5	16	40,0	<0,001
Медлительность	3	7,5	11	27,5	6	15,0	<0,05
Отечность	-	-	4	10,0	13	32,5	<0,05*
Ком в горле	-	-	3	7,5	14	35,0	<0,05*
Огрубление голоса	1	2,5	5	12,5	5	12,5	>0,05
Затрудненное дыхание	2	5,0	8	20,0	24	60,0	<0,001
Сонливость	6	15,0	12	30,0	16	40,0	<0,05
Депрессии	2	5,0	11	27,5	19	47,5	<0,01
кардиалгии	-	-	4	10,0	11	27,5	<0,05*
Кератоз изгибов	-	-	7	17,5	8	20,0	>0,05*
Заеды на губах	-	-	11	27,5	18	45,0	>0,05*
сердцебиение	-	-	9	22,5	28	70,0	<0,001*
Мышечная слабость	-	-	33	82,5	40	100	<0,05*
Ангулярный стоматит	-	-	-	-	7	17,5	
Ломкость ногтей, волос	-	-	-	-	14	35,0	
Десневые кровотечения	-	-	-	-	9	22,5	
Шум в ушах	-	-	-	-	7	17,5	
Головные боли, головокружение	9	22,5	11	27,5	13	32,5	>0,05
Снижение памяти и внимания	5	12,5	7	17,5	8	20,0	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$  для произвольных таблиц), \*при сравнении между 2 и 3 группами (по точному критерию Фишера)

Среди таких жалоб наиболее часто пациенты отмечали не мотивированную слабость и сонливость. Некоторая часть пациентов отмечала нарушение сна и отёчность на ногах. Среди специфических жалоб были зарегистрированы запоры, нарушение психического состояния, сухость кожи, осиплость голоса. Помимо данных жалоб наблюдались и другие такие как чувство кома в горле, потливость, затруднение дыхания, чувство тяжести в области сердца, сердцебиение. Обращает внимание, что у пациентов с тяжёлой степенью анемии наблюдается ряд специфических жалоб. Клиническое обследование пациентов 1 группы показало, что при лёгкой степени анемии больные могут не предъявлять жалобы и считать себя практически здоровыми людьми. Так, при лёгкой степени анемии 18(45,0%) пациентов не предъявляли жалоб и считают себя практически здоровыми лицами. У 22 (55,0)% пациентов отмечались различные жалобы со стороны органов и систем. Среди основных систем поражения были жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, репродуктивной, неврологической систем. Среди основных жалоб были зарегистрированы медлительность и утомляемость, что наблюдалось у 14(35,0%). Со стороны психоневро-логической симптоматики регистрировались нарушение сна, депрессивные состояния, апатичное настроение. Как было отмечено большинство пациентов данной группы не считали себя больными и большинство не предъявляло жалоб. У пациентов из 2-ой группы обследованных были многочисленные жалобы и существенные отклонения при объективном осмотре. Среди основных жалоб пациенты данной группы отмечали мышечную и общую слабость, составляя соответственно 33(82,5%) и 23 (57,5%). Аналогично пациентам 1 группы большая часть отмечала сухость кожи и депрессивные перепады настроения по 11(27,5%) человек. У такого же количества пациентов объективно отмечались заеды в углах рта (11 (27,5%)). Пациентов, имеющих сонливость в течение рабочего дня увеличилось в 2 раза и составило 12 (30,0%) человек. Более настораживающими симптомами, указывающими на прогрессирование анемического синдрома являлось появление кардиалгий и отёчного синдрома по 4(10,0%) человек. Среди

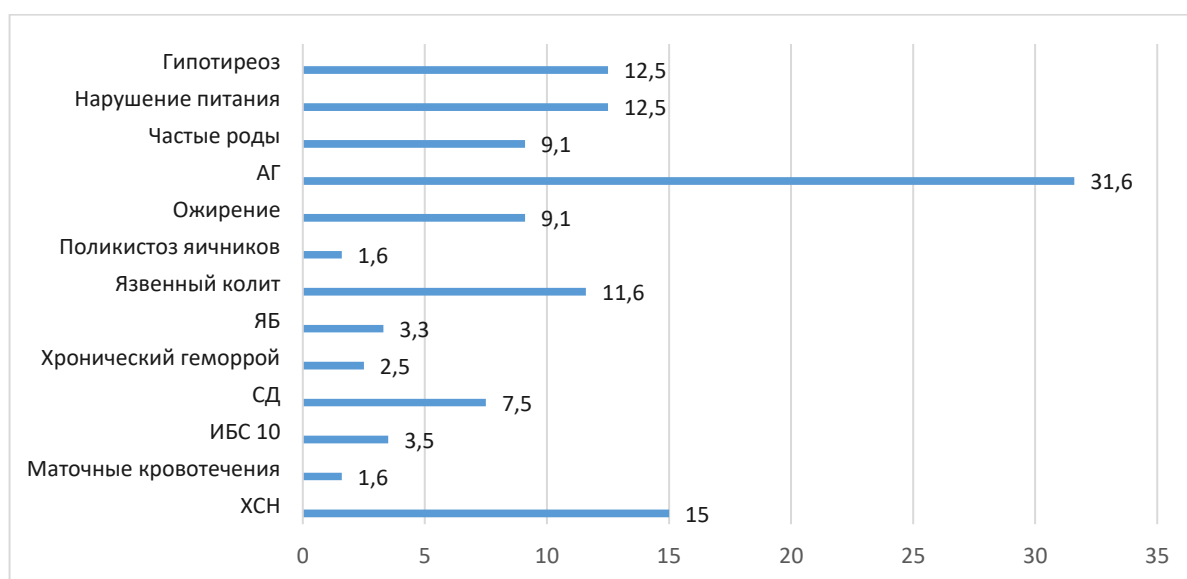
специфичных жалоб, характерных для сидеропенического синдрома было появление у 8(20,0%) пациентов одышки и у 5(12,5%) осиплости и огрубление голоса. На приступы сердцебиения жаловалось 9 (22,5%) пациентов.

Таким образом, клиническая симптоматика указывает на прогрессирование симптомов анемии с увеличением степени тяжести заболевания. Как видно у большинства пациентов нарастают симптомы в виде кератоза локтевых, коленных изгибов, появляются заеды на губах и в углу рта, осиплость и грубость голоса, нарастают симптомы пастозности и отёчности кожи (при отсутствии видимой патологии сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем), немотивированная общая слабость, сердцебиение.

Анализ клинической симптоматики пациентов 3 группы наряду с жалобами пациентов предыдущих групп позволил выявить специфические изменения характерные для сидеропении. На более поздних стадиях анемического синдрома нами стали наблюдаться симптомы характерные для сидеропении в виде ломкости ногтей и их отслоения. Часть пациентов отмечала выпадение и истончённость волос, извращение вкуса. Более специфичными жалобами являлись нарушение обоняния, ангулярный стоматит, койлонихии. Большая часть пациентов отмечала утомляемость и мышечную слабость, что регистрировалось со 100% частотой, а сухость кожи отмечало 65,0% пациентов. Результаты клинической симптоматики показали нарастание предыдущих симптомов и появление выраженных проявлений сидеропении в виде ломкости ногтей, волос, носовых и десневых кровотечений.

Для установления этиологической причины дефицита железа нами проводились клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, а также выявлялись анамнестические анкетные данные. Так, среди этиологических причин было выявлен недостаток железа в продуктах питания у пациентов с низкокалорийной диетой и вегетарианством. Кроме того, у части пациентов отмечались регулярные кровотечения из-за геморроя, а также кровотечения из носа и дёсен, менограгии, что могло служить

основной причиной дефицита железа (рисунок 3.1.). Также учитывая широкий диапазон жалоб у обследованных и для выявления сопутствующих заболеваний и патологий нами у всех обследованных проведены дальнейшие обследования с целью выявления коморбидности патологии. В результате анализа клинико-лабораторных данных и данных анамнестического опроса нами установлены сопутствующие и коморбидные состояния, которые неизбежно возникают при лечении пациентов с анемическим синдромом, а их учёт необходим в плане контроля эффективности лечения.



**Рисунок 3.1.-Коморбидные состояния у обследованных пациентов**

Коморбидные состояния определяются в клинике как формирование дополнительного хронического состояния усугубляющего общий диагноз пациента. В таком случае возникает необходимость дополнительных медикаментозных препаратов или вмешательств что увеличивают тяжесть заболевания. Так, у 2 (1,6%) регистрировались маточные кровотечения а в анамнезе были выкидыши и мертворождение в анамнезе. Наиболее частым спутником анемического синдрома является ХСН, которая является коморбидным состоянием и диагностировалась она у 18 (15,0%). Наличие ИБС подтверждалось у 12 (10%) пациентов данными ЭКГ исследований и у них регистрировалась стойкая субэпикардальная ишемия.

Таким образом, у пациентов с анемическим синдромом оценка клинического состояния характеризуется минимальными проявлениями при

лёгкой степени анемического синдрома, постепенно нарастая в средней и тяжёлых формах анемии. При этом необходимо указать, что часть этих пациентов уже со средней степени тяжести отмечают ряд специфических жалоб, характерных формированию патологии сердечно-сосудистой системы.

### **3. 2. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с анемией различной степени тяжести**

Анализ состояния сердечно-сосудистой системы по учёту частоты сокращений и ритма показал, что у пациентов с лёгкой степенью анемии имеется тенденция к повышению или понижению артериального давления, что на наш взгляд не является специфичным критерием. Так, повышенные и пониженные цифры артериального давления в группе составили по 6 (15,0%) пациентов. У большей части обследованных данной группы артериальное давление находилось в пределах нормальных показателей составляя 28 (70,0%). Артериальная гипотония регистрировалась с частотой 6(15,0%) пациентов. Пациентов, имеющих сложные нарушения ритма и проводимости сердца в данной группе выявлено не было. Анализ частоты сердечных сокращений в данной группе показал тенденцию к незначительной тахикардии. Так, синусовая тахикардия регистрировалась у 12 (30,0%), тогда как брадикардия отмечена у 7(17,5%) пациентов. ЧСС в пределах нормы была у 21 (52,5%) пациентов (таблица 3.3).

Анализ состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов 2-ой группы показало, что нарастание дефицита железа и анемического синдрома сказывается на повышении числа пациентов с артериальной гипертензией, составляя 11 (27,5%) пациентов.

**Таблица 3.3.- Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов 1 группы**

клинические проявления	Абс(/%)	Se	-95% ДИ	+95% ДИ
Артериальная гипертензия	6 (15,0)	10,66	9,19	53,97
Артериальное давление в норме	28 (70,0)	10,07	13,60	60,08
Артериальная гипотония	6 (15,0)	10,66	9,19	53,97
Синусовая тахикардия	12 (30,0)	10,1	5,10	47,54
ЧСС в норме	21 (52,5)	10,1	5,10	47,54
Синусовая брадикардия	7 (17,5)	11,4	23,31	71,43

У остальной части пациентов 21 (52,5%) показатели цифр артериального давления были в пределах нормативных показателей. Понижение артериального давления и гипотонические состояния регистрировались у 8 (20,0%) пациентов. Анализ электрокардиографических записей у пациентов данной группы показало, что имеются единичные экстрасистолы у 3 (7,5%) пациентов на фоне умеренной тахикардии. Синусовая тахикардия регистрировалась у 18 (45,0%), тогда как брадикардия отмечена у 5(12,5%) пациентов. ЧСС в пределах нормы была у 21 (52,5%) пациентов (таблица 3.3).

На поздних анемического синдрома при тяжёлых формах дефицита железа состояние сердечно-сосудистой системы имело выраженные отклонения от физиологических нормативов. При оценки работы сердца в большей степени обращала внимания синусовая тахикардия, которая была отмечена у большей половины группы 22 (55,0%), тогда как брадикардия регистрировалась у 9 (22,5%).

Со стороны сердечно-сосудистой патологии регистрировались нарушения ритма и проводимости сердца в виде экстрасистолии, редких случаев блокады ножек пучка Гисса и ишемических процессов.

**Таблица 3.4.- Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов 2 группы**

клинические проявления	Абс(/%)	Se	-95% ДИ	+95% ДИ
Артериальная гипертензия	11 (27,5)	10,66	9,19	53,97
Артериальное давление в норме	21 (52,5)	10,07	13,60	60,08
Артериальная гипотония	8 (20,0)	10,66	9,19	53,97
Синусовая тахикардия	18 (45,0)	10,1	5,10	47,54
ЧСС в норме	10 (26,32)	10,1	5,10	47,54
Синусовая брадикардия	5 (12,5)	11,4	23,31	71,43

В большей степени регистрировались нарушения процессов реполяризации миокарда. В общем количестве нарушения проводимости и ритма сердца регистрировались у 33(82,5%) пациентов. Повышенные цифры артериального давления отмечены у большей части обследованных данной группы 21 (52,5%) пациентов, тогда как гипотоническое состояние было отмечено у 1 (2,5%) пациента. Аускультативное исследование позволяет в данной группе пациентов у 18 пациентов выслушивать глухие сердечные тоны и нередко систолический шум на верхушке. Следовательно, тяжёлые формы анемии сопровождаются возникновением ряда патологических состояний со стороны сердечно-сосудистой патологии. В первую очередь это проявляется нарушениями со стороны нарушения ритма сердца в виде синусовой тахикардии, появления гипертензионного синдрома (артериальной гипертензии) (таблица 3.5.).

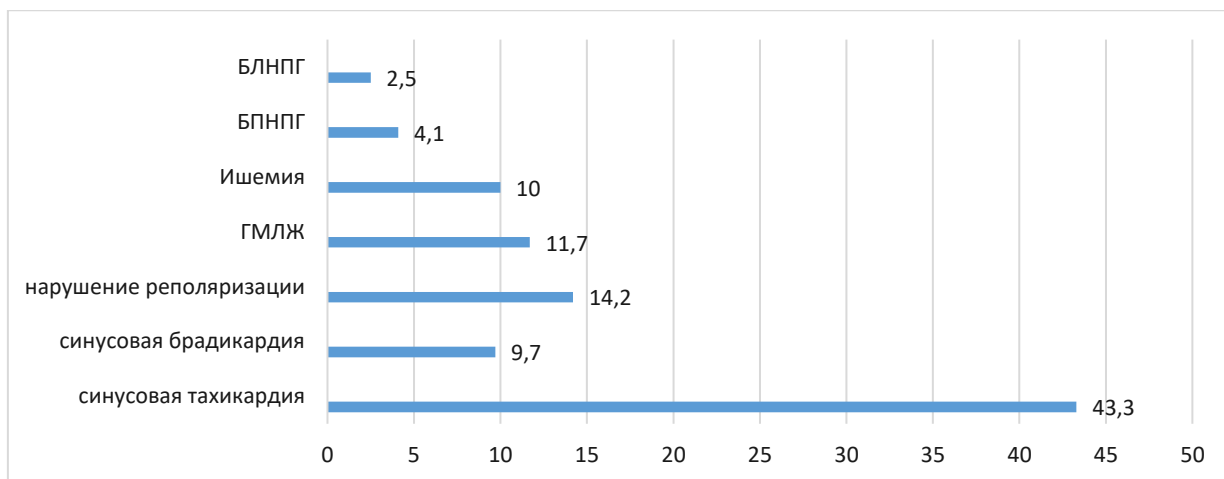
Электрокардиографическое обследование сердечно-сосудистой системы позволило выявить наиболее частые отклонения в виде синусовой тахикардии, которая регистрировалась у 52(43,3%) пациентов из общего числа обследованных пациентов (120 пациентов). Синусовая брадикардия регистрировалась с наименьшей частотой и выявлена у 22(18,3%) пациентов.



**Таблица 3.5.- Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов 3 группы**

клинические проявления	Абс(/%)	Se	-95% ДИ	+95% ДИ
Артериальная гипертензия	21 (52,5)	10,66	9,19	53,97
Артериальное давление в норме	18(45,0)	10,07	13,60	60,08
Артериальная гипотония	1 (2,5)	10,66	9,19	53,97
Синусовая тахикардия	22 (55,0)	10,1	5,10	47,54
ЧСС в норме	9(22,5)	10,1	5,10	47,54
Синусовая брадикардия	9 (22,5)	11,4	23,31	71,43

Артериальная гипертензия была отмечена у 38 (31,6%) пациентов, тогда как гипотонические состояния только у 15 (12,5%) пациентов. На записях ЭКГ нередко регистрировались отклонения, указывающие на нарушения процессов реполяризации миокарда в виде депрессивных снижения сегмента в грудных отведениях  $V_5$ ,  $V_6$ , 1-ом стандартном и  $aVL$  у 17(14,2%) пациентов. Для практической медицины представляют интерес все ЭКГ изменения выявленные у обследованных в плане выявления ранних признаков патологических состояний в сердце. Так, признаки гипертрофии миокарда по критериям Соколова в виде синдрома  $SV_1 \pm RV_5 > 35$  мм с выраженным отклонением электрической оси сердца в левую сторону были диагностированы у 14(11,7%) пациентов. В большей степени регистрировались ЭКГ-признаки начальных проявлений нарушения питания в миокарда по типу субэндокардиальной ишемии могут формироваться на фоне гипоксических состояний и в данном плане было выявлено 12(10%) пациентов. ЭКГ признаки по типу позднего R в левых грудных отведениях на фоне снижения ST и нередко с отрицательным T были характерны для блокад ножек Гисса были диагностированы у 5(4,1%) пациентов (рисунок 3.2.). В единичных случаях регистрировались пациенты с блокадой левой ножки пучка Гисса у 3 (2,5%) пациентов.



**Рисунок 3.2.-Основные изменения на ЭКГ у обследованных**

Большинство патологических отклонений в работе сердечно-сосудистой системы выявлены у пациентов со средней и тяжёлой степенью анемического синдрома. При этом необходимо указать, что длительное течение заболевания более 1 года сказывается на прямой зависимости с появлением тахикардии, экстрасистолии и дистрофическими проявлениями в миокарде. Практический опыт наблюдения указывает, что при отсутствии клинических проявлений и минимальном сроке заболевания данные симптомы могут присутствовать. Так, начальными признаками формирования патологии сердца с практической точки зрения можно считать появление нарушения процессов реполяризации в миокарде и других нарушений ритма, что указывает на нарушение синтеза и генерации импульсов в синоатриальном узле миокарда под влиянием гемической гипоксии на фоне анемического синдрома. При этом необходимо также отметить важную роль недостатка катехоламинов, что нередко является сопутствующим признаком анемии увеличивая симпатической активности. Сложный механизм недостатка железа на фоне анемии по всей вероятности сказывается негативно и питании клеток миокарда по типу гемической гипоксии. Вполне возможно такое состояние обуславливает нарушение метаболизма в кардиомиоцитах в виде дистрофических процессов. Подтверждением такого предположения могут быть выявленные нами изменения на ЭКГ, которые в свою очередь можно считать с генезом невоспалительной природы. Из числа таких ЭКГ признаков наиболее часто

нами регистрировались снижение вольтажа зубцов, нарушение реполяризации миокарда, питания миокарда. Тогда как клиническая картина долгое время может находиться в стабильной форме, то нарушения в миокарде начинаются уже с начала средней степени анемии и в первую очередь проявляются как синусовая тахикардия и нарушение процессов реполяризации. С клинической точки зрения в течение длительного времени у таких пациентов может и не быть специфических жалоб, которые в последствии могут переходить в жалобы психовегетативного типа в виде перебоев в работе сердца, тахикардии. Длительный латентный период конечно же обусловлен формированием компенсаторных механизмов, которые включаются при нагрузке и пациент считает себя практически здоровым.

В данном плане можно предполагать не только гипоксическое влияние анемии на сердце, но влияние на клеточном уровне обусловленное недостатком железа, нейrogормонов и т.д. Следовательно, опосредованное влияние на деятельность сердца анемии представляет сложный патогенетический аспект в котором участвуют все нейrogормоны (адреналин, норадреналин) ранее обеспечивающие нормальное физиологическое состояние сердца. обеспечивают нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы. Выявленные патологические состояние у пациентов в виде нарушений ритма сердца, повышенных цифр артериального давления, ишемических процессов в миокарде могут быть свидетельством гиперпродукции катехоламинов, что в конечном итоге ведёт к декомпенсации на фоне гемической гипоксии.

Таким образом, анализ клинических и электрокардиографических исследований позволяет выделить синдром формирования сердечно-сосудистых расстройств при анемии. При этом отклонения и патология системы кровообращения не является окончательной патологией и как следствие формирует дальнейшее развитие и формирование более сложной патологии сердца. В этой связи нами было проведено эхокардиографическое

исследование сердца с целью выявления ранних нарушений со стороны геометрических показателей сердца и сократительной функции миокарда.

Так, эхокардиографическое обследование проведено всем обследуемым пациентам, которые были распределены по группам степени тяжести течения анемического синдрома согласно критериям ВОЗ МКБ. Учитывая вышеизложенные аспекты нами всем обследуемым пациентам проведены эхокардиографические исследования. Для получения достоверных сведений обследованы по 40 пациентов из каждой группы.

Так, показатели эхокардиографии в первую очередь позволяют нам утверждать о большой частоте пациентов с расширением левых полостей сердца и в частности левого предсердия. Эти изменения в основном регистрировались у пациентов с тяжёлыми степенями анемии. Помимо данного факта обращала внимание тенденция увеличения толщины межжелудочковой перегородки, которое по сравнению с контрольными величинами были увеличены на 0,8мм (8,6%), 2,0мм (21,5%), 2,8мм (30,1%) соответственно группам исследования. При этом утолщение регистрировалось в большей степени по мере усиления степени анемии. Соответственно увеличению ТМЖП параллельно регистрировалось увеличение толщины задней стенки ЛЖ, что для практического врача наводит на мысль о некоторой форме гипертрофии миокарда, что по всей вероятности вызвано перегрузкой ЛЖ. Среди других ЭхоКГ изменений достоверное отклонение от контрольных величин было выявлено со стороны показателя ТЗС, которая увеличивалась по мере прогресса анемического синдрома т.е. у пациентов со средне-тяжёлыми степенями. Такое утолщение в процентном отношении соответственно составило на 12,0% и 21,2% в сравнении с контрольными значениями. Аналогичные изменения регистрировались со стороны массы миокарда левого желудочка, которая увеличивалась соответственно степени анемии на 10,7% и 27,2%. Соответственно увеличению ММЛЖ регистрируется и закономерное увеличение ИММЛЖ до

97,71±5,33 г/м<sup>2</sup> у пациентов с выраженным анемическим синдромом при тяжёлых формах анемии.

Показатели геометрии сердца позволили также подтвердить некоторые отклонения от объёмных нормативных показателей. Данные изменения выражались в увеличении геометрических размеров левого предсердия, а также КДР и КСР ПЖ с приоритетом в сторону пациентов с тяжёлой степенью анемии. Это обстоятельство непосредственно должно указывать на формирование систолической дисфункции миокарда и снижении сократительной способности. Так, показатель размера ЛП в контрольной группе составил 33,91±1,13 мм достигая максимальной величины в 3 группе пациентов т.е. превышая контрольные показатели на 9,7%. У пациентов с тяжёлой и средней степенью анемии регистрировалось увеличение линейных параметров КДР и КСР ПЖ, составляя соответственно на 15,5% и 12,6% (таблица 3.6.). Вполне закономерному увеличению линейных размеров следует некоторое понижение конечных объёмных показателей ПЖ. Так, КДО и КСО ПЖ имеют статистически значимые снижения в группе пациентов с тяжёлыми формами анемии. Напротив, аналогичные объёмные показатели ЛЖ имели тенденцию к увеличению. Линейные размеры ЛЖ не имеют существенных изменений по сравнению с контрольными показателями. На фоне всех выявленных отклонений также нами наблюдалось умеренное превышение относительной толщины стенки ЛЖ соответственно группам на 20,5%, 17,9% и 30,8%.

Вычисление предсердно-желудочкового отношения у обследуемых пациентов также имеет тенденцию к повышению в сравнении с контрольными показателями на 11,1% и 17,3% соответственно 2 и 3-й группам пациентов (P<0,001) (таблица 3.6.).

**Таблица 3.6.-Эхокардиографические показатели миокарда желудочков и предсердий у пациентов с анемией различной степени тяжести**

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1 группа (n=40)	2 группа (n=40)	3 группа (n=40)	p
ЛП, мм	33,91±1,13	32,58±2,22 p <sub>к</sub> >0,05	33,84±1,17 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> >0,05	37,22±1,28 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05
КДР ПЖ, мм	23,19±1,16	23,81±1,75 p <sub>к</sub> >0,05	25,81±1,61 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> <0,05	26,77±2,01 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	<0,01
КСР ПЖ, мм	21,24±2,12	21,18±1,44 p <sub>к</sub> >0,05	24,11±1,51 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> <0,05	24,19±2,17 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05
КДО ПЖ, мл	39,64±3,71	38,42±3,22 p <sub>к</sub> >0,05	35,19±2,05 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> <0,05	33,14±2,2 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	<0,01
КСО ПЖ, мл	24,83±4,11	22,99±3,11 p <sub>к</sub> >0,05	21,05±2,22 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> >0,05	20,34±1,02 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	<0,01
КДР ЛЖ, мм	45,24±2,14	44,93±2,28	44,15±1,11	45,38±2,12	>0,05
КСР ЛЖ, мм	31,15±2,15	28,19±1,22 p <sub>к</sub> <0,05	30,13±1,56 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> <0,05	29,26±1,44 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05
КДО ЛЖ, мл	101,55± 9,16	103,25±10,22	107,11±9,45	108,16±10,06	>0,05
КСО ЛЖ, мл	35,23±3,14	33,65±3,21 p <sub>к</sub> >0,05	34,15±2,52 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> >0,05	37,74±4,51 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05
ТМЖП мм	9,34±0,24	10,15±0,11 p <sub>к</sub> <0,05	11,32±0,21 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,05	12,1±0,44 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	<0,01
ТСЛЖ, мм	4,15±0,10	4,11±0,24	4,26±0,18	4,34±0,12	>0,05
ТЗС, мм	9,1±0,15	9,2±0,26 p <sub>к</sub> >0,05	10,2±0,23 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> <0,05	11,1±0,40 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	<0,01
ММЛЖ, г	135,34±4,35	131,17±5,31 p <sub>к</sub> >0,05	149,87±5,2 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> <0,05	172,21±8,17 p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	<0,001
ИММЛЖ г/м <sup>2</sup>	74,36±4,22	74,29±5,35	86,41±6,14	97,71±5,33	<0,01

Продолжение таблицы 3.6

		$p_k > 0,05$	$p_k > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$p_k < 0,01$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	
ОТС ЛЖ, мл	$0,35 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,08$ $p_k < 0,05$	$0,48 \pm 0,02$ $p_k < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$0,55 \pm 0,03$ $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$< 0,001$
ПЖО, мл	$0,66 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,07$	$0,73 \pm 0,04$	$> 0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса),  $P_k$  – при сравнении с контрольной группой,  $P_1$  – при сравнении с 1 группой,  $P_2$  – при сравнении со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Электрокардиографическими исследованиями было установлено, что 14(11,7%) обследованных из 120 имели ГМЛЖ, тогда как увеличение геометрических показателей ЛЖ было при эхокардиографическом исследовании несколько больше, составляя 21(17,5%). Из данного числа пациентов изолированное утолщение ЗСЛЖ регистрировалась у 16(13,3%), а сочетанные имели формы утолщения и гипертрофии ЛЖ. Обращает внимание, что гипертрофии правого желудочка и правых отделов сердца при обследовании всех пациентов выявлено не было

Анализ геометрических характеристик сердца у обследованных пациентов позволяет утверждать, что у 68(56,6%) обследованных геометрия ЛЖ не имеет отклонений от нормативных характеристик. Патологические истораживающие отклонения геометрических показателей, указывающих на формирование сердечной недостаточности выявлены у 28(23,3%) обследованных пациентов. У данной части пациентов регистрировалась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Концентрическая гипертрофия левого желудочка регистрировалась у 15(12,5%). Концентрический тип ремоделирования миокарда левого желудочка диагностирован у 9(7,5%) пациентов. Указанные изменения выявлены у всех обследованных пациентов с тяжёлой и длительной (более 1,5 года) формой анемии.

На фоне длительно протекающей анемии показатели центральной гемодинамики также претерпевали изменения. Наиболее выраженные

изменения регистрировались со стороны снижения фракции выброса левого желудочка, которые достигли минимальных показателей у пациентов с тяжёлыми формами анемии и составили в среднем  $58,9 \pm 1,12\%$ . У пациентов с лёгкой и средней степенью анемии показатель фракции выброса не имел достоверных изменений в сравнении с группой контроля. Обращает внимание существенное снижение данного показателя в группе с тяжёлой степенью анемии на  $9,5\%$  в сравнении с контрольными показателями ( $P < 0,001$ ). Ударный объём имел тенденцию к повышению, что особенно выражалось в группе с лёгкой степенью анемии, что можно объяснить компенсаторными механизмами. Аналогичная тенденция регистрировалась и показателю МО. Соответственно данным показателям УИ повышался параллельно с увеличением МО и УО (таблица 3.7.).

**Таблица 3.7.-Показатели центральной гемодинамики при различной степени анемии (M±SD)**

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1 группа (n=40)	2 группа (n=40)	3 группа (n=40)	p
ФВ, %	65,1±2,18	64,24±2,24 p <sub>к</sub> >0,05	63,2±2,18 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> >0,05	58,9±1,12 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	<0,01
УО, мл	66,56±5,09	72,21±7,99 p <sub>к</sub> <0,05	70,14±4,90 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> >0,05	71,05±6,77 p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> >0,01 p <sub>2</sub> >0,05	<0,01
МО л/мин	5,07±0,67	6,75±0,70 p <sub>к</sub> <0,05	5,88±0,41 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> >0,05	5,47±0,75 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	<0,05
УИ, мл	40,50±3,52	44,07±7,40 p <sub>к</sub> <0,05	41,52±8,34 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> <0,05	43,37±6,00 p <sub>к</sub> <0,00 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса), P<sub>к</sub> – при сравнении с контрольной группой, P<sub>1</sub> – при сравнении с 1 группой, P<sub>2</sub> – при сравнении со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Каждому из обследованных пациентов с целью выявления ранних патологических изменений в геометрических показателях сердца проведено исследования эхокардиографических показателей. С этой целью проведены



замеры скорости движения сегментов сердца во время диастолы, с учётом скорости наполнения. Для суждения о степени диастолической дисфункции ЛЖ проведено исследование показателей наполнения и расслабления левого желудочка. В частности регистрировались и рассчитывался показатель скорости наполнения и артериального потока. Помимо этого для установления нарушений со стороны диастолы исследован показатель изоволюметрического расслабления миокарда левого желудочка. Результаты показали, что у пациентов с тяжёлыми средними стадиями анемии регистрируется выраженное снижение скорости наполнения быстрого потока (E). Сравнительный анализ с показателями контрольной группы показал, что средний уровень снижения скорости быстрого наполнения для пациентов с средней тяжестью течения анемии составили 12,5% (таблица 3.8.-3.9). Анализ результатов скорости потока артериального наполнения (A) показал его увеличение у пациентов со средней тяжестью течения анемии на 12,5% ( $P < 0,05$ ) и на 20,3% ( $P < 0,001$ ) у больных с тяжёлыми формами анемии. Так, отношение показателя E/A у пациентов с различными степенями анемий имела закономерность к снижению по мере увеличения степени тяжести анемического синдрома. Общее количество пациентов с нарушением диастолической дисфункции миокарда составило 43,2%, из числа которых большая часть имела нарушения и со стороны изоволюметрического расслабления. Показатель времени изоволюметрического расслабления левого желудочка увеличивался соответственно группам обследования на 10,5% и 23,2% по сравнению с контрольными величинами.

**Таблица 3.8.- Отношение скоростей движения сегментов ЛЖ в раннюю и позднюю диастолу (Ve/Va) и время изоволюмического расслабления (ivrt) сегментов ЛЖ у больных ЖДА со средней степенью анемии (M±SD)**

	Область	Сегмент	Ve/Va,ед		Ivrt,мс	
			Контроль	Больные ЖДА	Контроль	Больные ЖДА
1	Передне-перегородочная	Базальный	2,56±0,38	0,97±0,33***	81,00±5,51	90,18±5,67*
7		Медиальный	2,40±0,22	1,24±0,30**	87,00±11,24	108,16±4,16**
2	Передняя	Базальный	2,22±0,14	0,95±0,14***	76,5±9,84	94,47±7,45**
8		Медиальный	2,25±0,21	1,44±0,39*	84,44±9,59	97,51±4,29*
14		Верхушечный	2,26±0,27	1,58±0,89*	101,63±12,0	111,34±4,67*
3	Боковая	Базальный	2,54±0,33	1,35±0,54**	74,44±4,29	93,16±6,32**
9		Медиальный	2,40±0,33	1,62±0,45**	86,44±5,28	98,34±5,74*
15		Верхушечный	2,22±0,23	0,99±0,22***	98,50± 10,29	106,70±7,88*
4	Задняя	Базальный	2,48±0,34	1,55±0,69**	83,31±4,22	99,30±6,87*
10		Медиальный	2,19±0,20	1,28±0,95*	96,34±3,30	108,15±5,89**
5	Нижняя	Базальный	2,11±0,34	1,45±0,83*	71,81±6,75	90,95±6,85***
11		Медиальный	2,70±0,44	1,68±0,72**	89,19±7,56	110,46±5,73***
6	Нижне-перегородочная	Базальный	2,72±0,43	1,51±0,47**	71,94±10,63	93,78±6,78***
12		Медиальный	1,88±0,19	1,34±0,16	80,88±6,58	98,84±4,79**
13	Перегородочная	Верхушечный	1,78±0,22	1,49±0,27	95,94±5,54	106,54±4,67**

Примечание: \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 – статистическая значимость различия показателей при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

**Таблица 3.9.- Отношение скоростей движения сегментов ЛЖ в раннюю и позднюю диастолу (Ve/Va) и время изоволюмического расслабления (ivrt) сегментов ЛЖ у больных ЖДА с тяжелой степенью анемии (M±SD)**

	Область	Сегмент	Ve/Va,ед		Ivrt,мс	
			Контроль	Больные ЖДА	Контроль	Больные ЖДА
1	Передне-перегородочная	Базальный	2,56±0,38	1,08±0,36**	81,00±5,51	94,35±11,36**
7		Медиальный	2,40±0,22	0,98±0,11***	87,00±11,24	101,41±12,45**
2	Передняя	Базальный	2,22±0,14	0,99±0,12***	76,50±9,84	98,67±13,57***
8		Медиальный	2,25±0,21	0,99±0,10***	84,44±9,59	96,50±13,56**
14		Верхушечный	2,26±0,27	0,98±0,11***	101,63±12,0	109,90±14,54*
3	Боковая	Базальный	2,54±0,33	0,99±0,12***	74,44±4,29	108,36±17,75***
9		Медиальный	2,40±0,33	1,01±0,21**	86,44±5,28	97,26±15,10*
15		Верхушечный	2,22±0,23	0,99±0,11***	98,50±10,29	111,79±14,37*
4	Задняя	Базальный	2,48±0,34	0,99±0,12***	83,31±4,22	95,13±12,84*
10		Медиальный	2,19±0,20	0,98±0,13***	96,34±3,30	106,14±13,56**
5	Нижняя	Базальный	2,11±0,34	1,01±0,34**	71,81±6,75	101,63±11,24***
11		Медиальный	2,70±0,44	0,97±0,11***	89,19±7,56	107,14±10,25***
6	Нижне-перегородочная	Базальный	2,72±0,43	1,01±0,22**	71,94±10,63	98,39±11,14**
12		Медиальный	1,88±0,19	0,98±0,11*	80,88±6,58	104,53±14,67***
13	Перегородочная	Верхушечный	1,78±0,22	0,96±0,09*	95,94±5,54	110,02±10,34**

Примечание: \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 – статистическая значимость различия показателей при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Эхокардиографические показатели скорости наполнения имели тенденцию к понижению. Так, показатель быстрого наполнения правого желудочка был снижен у пациентов с тяжёлыми и средними степенями анемии, составляя соответственное снижение на 7,2% и 6,7% ( $P < 0,05$ ). Обратная тенденция регистрировалась со стороны показателя атриального наполнения правого желудочка. Так, данный показатель скорости потока атриального наполнения в сравнении с контрольными показателями был повышен в группах со средней и тяжёлой степенью анемии. Соотношение скоростей наполнения E/A во второй и третьей группах был снижен на 23,5% и 22,9% в сравнении с контрольными показателями ( $P < 0,001$ ). Анализ показателей трансмитрального потока позволяет установить наличие 2 типов спектра. Нормальный тип преобладал и регистрировался у 56 больных (68,3%). Гипертрофический тип регистрировался с меньшей частотой и составил 26 (31,7%).

Результаты исследования функционального состояния сердца методом тканевой миокардиальной доплерографии показали, что с увеличением степени анемического синдрома прогрессирует ремоделирование сердца. Зачастую ремоделирование сердца сопровождается с нарушением сегментарной дисфункции левого желудочка. При этом у части пациентов регистрируется глобальная диастолическая дисфункция левого и правого желудочка, что обусловлен формированием гипертрофии миокарда и как следствие формированием сердечной недостаточности. Последнее зачастую обусловлено утолщением межжелудочковой перегородки и расширением полостей сердца. Вполне опосредованно создаются все предпосылки формирования сердечной недостаточности на фоне снижения фракции выброса. В большей степени указанные нарушения регистрируются у пациентов с тяжёлыми формами железодефицитной анемии. Следовательно, данный метод исследования позволяет своевременно выявить пациентов с группой риска формирования сердечной патологии на фоне дефицита железа т.е. на доклинической стадии анемической кардиомиопатии. При этом важным

моментом является факт того, что ещё нет формирования глобальной дисфункции левого желудочка.

На основании результатов обследования пациентов с различными стадиями железодефицитной анемии можно выделить 2 стадии развития дефицита железа с развитием клинико-лабораторных изменений. На первой стадии (скрытая или латентная) клиническая картина маловыраженная или отсутствует, что по всей вероятности обусловлено повышенной абсорбцией железа в желудочно-кишечном тракте. На данной стадии проявляется незначительное снижение уровня гемоглобина, сывороточного железа крови, а также трансферрина. Практические наблюдения и результаты исследований указывают, что следующий этап сидеропенического синдрома характеризуется более значительным снижением уровня гемоглобина и сывороточного железа крови.

#### **ГЛАВА 4. Роль гомоцистеина и липидного обмена у пациентов с анемическим синдромом в формировании патологии сердца**

Ряд научных публикаций свидетельствует о прямом и опосредованном негативном влиянии нарушения липидного обмена на фоне анемии на состояние сердечно-сосудистой системы [Шогенова М.Х.,2015; Перфилова, В.Н., 2019]. Нарушение единой сбалансированной системы на фоне анемического синдрома неизбежно сказывается в функционировании сердечно-сосудистой системы усугубляя не только функции миокарда, но и способствуя выраженному атеросклеротическому процессу [Фадеев Г. А.]. В последние годы в кардиологической практике все чаще применяется исследование концентрации гомоцистеина. В литературе гомоцистеин представлен как аминокислота, которая не синтезируется в организме в чистом виде. Для её синтеза необходимым условием является наличие витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты. Учитывая, важную роль гомоцистеина в поддержание клеточного метаболизма и нормального состояния сосудистой стенки его роль становится патогенетически важной при анемическом синдроме. С другой стороны его накопление в организме может способствовать повреждению стенок сосудов путём их разрыхления и накопления холестерина. При этом неизбежно на фоне отложения кальция прогрессивно происходят атеросклеротические процессы. В конечном итоге представленные патологические изменения ведут к тромбообразованию и естественно к ишемии миокарда. Вероятность повреждения сосудистой стенки значительно возрастает при сахарном диабете. Учитывая вышеизложенные аспекты в наших исследованиях исследовался уровень гомоцистеина при различных степенях анемии.

У пациентов с лёгкой степенью анемии имеются некоторые отклонения от контрольных показателей, что выразилось в увеличении уровня холестерина (таблица 4.1).

**Таблица 4.1.- Липиды крови у пациентов с различной степенью анемии**

Степень	Холестерин Ммоль/л	Лецитин Ммоль/л	Хол/лец	Общие Липиды ммоль/л	КПСБХ
Контроль	4,32±0,05	2,22±0,05	1,9±0,1	4,81±0,04	86,5±3,4
Лёгкая	5,0±0,03 p <sub>1</sub> <0,05	2,29±0,06 p <sub>1</sub> <0,05	2,1±0,1 p <sub>1</sub> >0,05	5,85±0,03 p <sub>1</sub> <0,05	68,8±2,9 p <sub>1</sub> <0,05
Средняя	5,2±0,04 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	1,7±0,03 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	3,05±0,2 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	5,91±0,07 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	65,4±2,7 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Тяжелая	4,9±0,04 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05	1,4±0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05	3,5±0,2 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05	5,53±0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05	64,2±2,6 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
p	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – при сравнении с контрольной группой, p<sub>2</sub> – при сравнении с легкой степенью, p<sub>3</sub> – при сравнении со средней степенью (по U-критерию Манна-Уитни)

На фоне повышенного уровня холестерина регистрируется понижение уровня лецитина крови. Уровень общих липидов достигает максимальных показателей достигая 5,85 ммоль/л, что считается повышенным по сравнению с контрольными данными. Со стороны фракций липидов сыворотки крови наблюдается повышенные уровни В-фракций (таблица 4.1.). Это положение соответственно находит отражение на соотношении коэффициента В/А-липопротеидов. Данный коэффициент повышается в 2,5-3 раза показывая, что атерогенные липиды крови В-липопротеидов низкой плотности начинают повышаться уже на данной стадии.

В целом динамику изменений общих липидов у пациентов можно охарактеризовать как тенденцию к гиперхолестеринемии. При этом у пациентов, опосредованно всем этим изменениям происходит достоверная липидемия и понижение прочности связи холестерина с белками (КПСБХ), достигая минимальных значений 68,8.

У пациентов при средней степени течения анемического синдрома регистрируется статистически значимое повышение холестерина в сыворотке крови до 5,2±0,04 (таблица 4.1). Характерно, что уровень холестерина имеет

тенденцию к повышению при относительно благоприятном клиническом течении анемии. При этом уровень общих липидов имеет тенденцию к повышению достигая максимальных значений  $5,91 \pm 0,07$  ммоль/л. При этом регистрируется повышение уровня общих липидов крови по сравнению с контрольными величинами.

Средний уровень В и А-липопротеидов у пациентов со средней степенью тяжести анемии не имели статистически значимых изменений от аналогичных показателей у лиц с лёгкой степенью анемии. Однако, по показателю липопротеидов имеется незначительная тенденция повышения уровня липопротеидов низкой плотности. При этом у этих пациентов регистрируется уменьшение липопротеидов высокой плотности (таблица 4.2).

**Таблица 4.2.- Липиды сыворотки крови у пациентов с лёгкой степенью анемии**

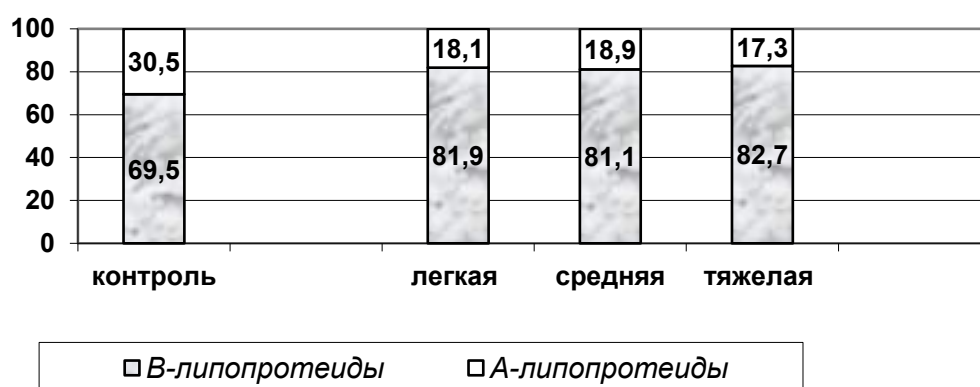
Степень анемии	В-липопротеиды %	А-липопротеиды %	В\А Коэффициент
Контроль	$69,5 \pm 2,2$	$30,5 \pm 2,1$	$2,2 \pm 0,1$
Легкая	$81,1 \pm 3,7$ $p_1 < 0,05$	$18,9 \pm 1,7$ $p_1 < 0,001$	$4,25 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$
Средняя	$81,9 \pm 3,5$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$18,1 \pm 1,6$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$4,5 \pm 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Тяжелая	$82,7 \pm 3,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	$17,3 \pm 1,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$4,7 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
p	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса),  $p_1$  – при сравнении с контрольной группой,  $p_2$  – при сравнении с легкой степенью,  $p_3$  – при сравнении со средней степенью (по U-критерию Манна-Уитни)

У пациентов страдающих тяжёлыми формами хронического анемического синдрома средний уровень общего холестерина в сыворотке крови был повышенным аналогично показателям лёгкой и средней формой анемии, составляя в среднем  $4,9 \pm 0,04$  ммоль/л. Обращает внимание пониженный уровень лецитина в сравнении с показателями пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести, составляя  $1,4 \pm 0,05$  ммоль/л.



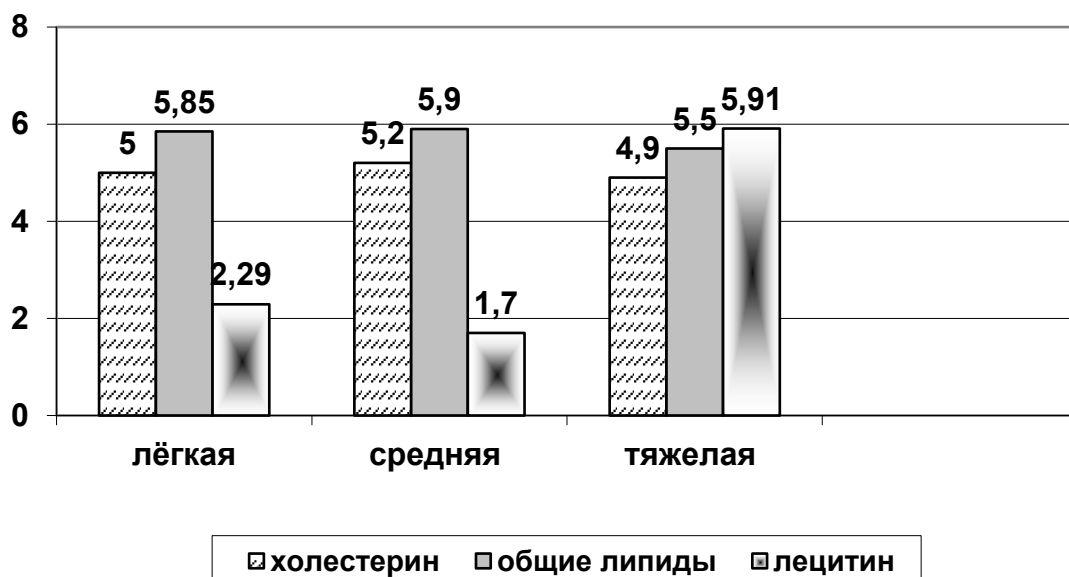
Тяжёлая степень анемии характеризовалась снижением лецитина в крови, что опосредованно отражалось на повышении соотношения коэффициента холестерин –лецитин. При этом у пациентов с тяжёлыми формами анемии регистрируется выраженное понижение прочности связи белка с холестерином. На липопротеинограммах у пациентов данной группы наблюдается повышение липопротеидов низкой плотности на фоне снижения уровня А-липопротеидов (рисунок 4.1.).



**Рисунок 4.1.-Показатели липопротеидов при различных степенях анемии**

Лёгкая степень анемии характеризуется повышенными показателями со стороны общих липидов крови. Необходимо отметить, что у некоторых пациентов регистрировались повышенные цифры холестерина на фоне которого наблюдалось повышение уровня фосфолипидов. Это находило отражение на повышении холестерин-лецитинового коэффициента. Учитывая, что изменения имели статистически значимые изменения мы не можем утверждать, что у пациентов с лёгкой формой анемии обмен липидов находится в пределах нормативов. Повышенные уровни атерогенных липидов низкой плотности и повышенный холестерин являются следствием нарушенного питания. Если речь идёт о нарушении питания у данной категории пациентов, то возможно формирование компенсаторных факторов стабилизирующих показатели общих липидов, соотношение В/А – липопротеидов.

Однако при нарастании степени анемии степень гиперхолестеринемии оказалась увеличивается, что по всей вероятности обусловлено гипоксическим фактором при недостаточном потреблении кислорода и крови органами и тканями (рисунок 4.2).



**Рисунок 4.2.- Показатели общих липидов крови при различных степенях анемии**

Для современной практической кардиологии важно значение уровня маркеров невоспалительного типа. В данном аспекте нами исследовался гомоцистеин. Гомоцистеин в научных сведениях считается продуктом промежуточного обмена цистеина и как важная аминокислота. Учитывая, что он не поступает в организм в чистом виде он синтезируется только при наличии витаминов группы В для наших исследований он представляет научный интерес. Помимо этого его синтез может осуществляться реметилированием с помощью фолиевой кислоты. В своё время накопление избыточного количества гомоцистеина негативно отражается на разрушении стенки сосудов. Для преобразования избытка гомоцистеина в метионин необходима фолиевая кислота. В плане наличия у пациентов анемии с дефицитом железа и опосредованного снижения фолиевой кислоты представляет интерес уровень гомоцистеина у пациентов с различной степенью анемии.

Анализ результатов концентрации гомоцистеина у обследуемых показал выраженную тенденцию его повышения с увеличением степени анемии. При этом необходимо указать, что возрастно-половые особенности также имеют определённое значение в балансе этой аминокислоты. Однако двухкратное повышение неизбежно может способствовать формированию кардиальной патологии (таблица 4.3.).

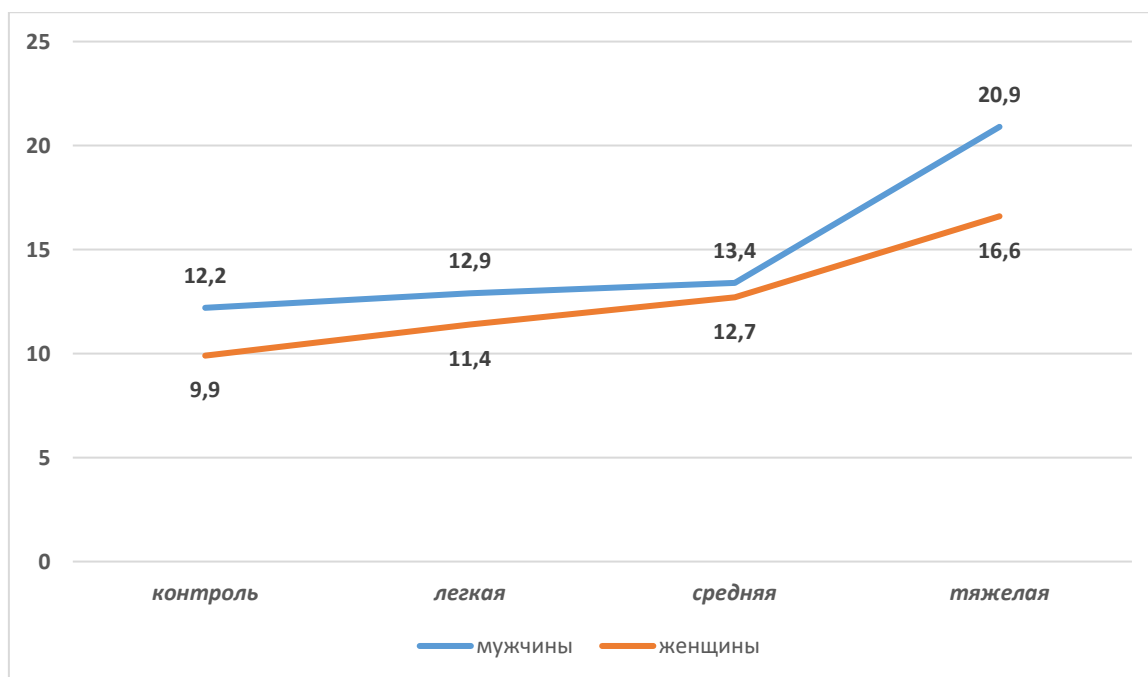
**Таблица 4.3.- Показатели концентрации гомоцистеина у пациентов с различной степенью анемии**

Референс	Контроль n=10	Лёгкая n=10	Средняя n=10	Тяжелая n=10	p
5,0-15,0 муж	12,2±0,01	12,9±0,03 p <sub>1</sub> >0,05	13,4±0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	20,9±0,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01	<0,001
5,0-12,0 жен	9,9±0,03	11,4±0,05 p <sub>1</sub> <0,05	12,7±0,04 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	16,6±0,9 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – при сравнении с контрольной группой, p<sub>2</sub> – при сравнении с легкой степенью, p<sub>3</sub> – при сравнении со средней степенью (по U-критерию Манна-Уитни)

Следовательно, обмен липидов в организме пациентов с анемией может быть нарушен в различной форме. Так у пациентов с лёгкой степенью анемии обмен липидов не нарушается. С увеличением стадии анемии регистрируется дислипидемия, имеющая достоверные значения у пациентов со средней степенью анемии. При этом коэффициент прочности связи бета с холестерином снижается. Как следствие такое состояние на фоне повышения уровня гомоцистеина может оказаться усугубляющим фактором формирования атеросклеротических бляшек и патологии сердца (рисунок 4.3.). Как показали результаты исследований уровень гомоцистеина остаётся стабильным до степени тяжёлых форм анемического синдрома. У пациентов с тяжёлыми формами регистрируется наиболее высокие уровни гомоцистеина достигая максимальных значений у лиц мужского пола 20,9±0,07 ммоль/л. Аналогичная тенденция регистрируется и у лиц женского пола с тяжёлыми

формами анемии, у которых его уровень также повышен и составляет  $16,6 \pm 0,09$  ммоль/л. Следовательно, уровень гомоцистеина у пациентов с анемией довольно длительное время может быть стабилен и оставаться в пределах нормальных величин. Однако, при тяжёлом и хроническом течении уровень гомоцистеина аналогично процессам ПОЛ на поздних стадиях имеет выраженную тенденцию к увеличению увеличивая риск формирования атеросклеротических процессов и соответственно кардиальной патологии.



**Рисунок 4.3.- Динамика изменения показателей гомоцистеина при анемии различной степени тяжести**

#### **4.1. Роль перекисного окисления липидов в формировании анемической кардиомиопатии**

В организме человека непрерывно происходит процесс свободно-радикального окисления обеспечивая постоянство внутренней среды клеточного состава органов и тканей. Неизбежное накопление свободных радикалов обеспечивается нейтрализацией антиоксидантов в организме и сам процесс свободнорадикального окисления необходимо рассматривать как фактор гомеостаза организма [Капустин Р.В., 2017]. Избыточное накопление промежуточных и конечных продуктов перекисления липидов создаёт

токсическое воздействие на клеточный состав органов и тканей в организме. Избыточное накопление токсических агентов в свою очередь способствует усилению процесса фосфолирирования в организме с последующим разрушением клеточной структуры в органах [Смирнова, Е.В., 2018].

Факторы способствующие избыточному переокислению липидов в организме человека множество и на первый план среди них могут выступать не только токсические агенты, но и нарушение внутренней среды организма. В данном плане анемический фактор не является исключением и возникающий на его фоне гипоксический фактор усиливает процесс переокисления липидов. Снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов на фоне гипоксического фактора создаёт неизбежные предпосылки к формированию патологии клеточных мембран в клетках всего организма и первую очередь в сердце и головном мозге. В физиологических условиях в организме процессы перекоисления и факторы антирадикальной защиты клеток находятся в сбалансированном состоянии, обеспечивая нормальное и продолжительное функционирование клеток и соответственно органов и систем. Наиболее опасным и токсическим агентом для клеточной стенки является конечный продукт –малоновый диальдегид, который образуется в результате распада промежуточных продуктов (гидроперекисей).

Учитывая важную роль процессов переокисления липидов в физиологическом состоянии клеточной структуры миокарда нами проведён анализ показателей, характеризующих процесс перекисного окисления липидов. Кроме того определены показатели и факторы антирадикальной защиты организма при различных степенях тяжести анемического синдрома.

Показатели окисления липидов при лёгкой степени анемического синдрома на фоне незначительного дефицита железа показали, что концентрация промежуточных и конечных токсических продуктов не отклоняются от показателей контрольных величин (таблица 4.4).

**Таблица 4.4.- Показатели процесса ПОЛ и АЗ у пациентов с анемическим синдромом**

Показатель	Контроль	Анемия (степень)			p
		Лёгкая	Средняя	Тяжёлая	
Гидроперекиси (усл. ед)	0,107±0,04	0,110±0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,134±0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,219±0,02 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	<0,05
Диеновые конъюгаты (мкмоль/мл)	0,356±0,03	0,374±0,04 p <sub>1</sub> >0,05	0,421±0,04 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	0,730±0,02 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	<0,05
Малоновый диальдегид, (мкмоль/мл)	0,77±0,013	0,81±0,018 p <sub>1</sub> >0,05	0,99±0,016 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,162±0,027 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
Супероксид-дисмутаза эритроцитов усл. ед.	93,0±2,0	91,5±3,0 p <sub>1</sub> >0,05	71,5±2,2 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	64,5±4,3 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05	<0,01
Каталазная активность, усл. ед.	840,0±11,0	833,0±10,5 p <sub>1</sub> >0,05	775,0±5,5 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	603,0±7,8 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – при сравнении с контрольной группой, p<sub>2</sub> – при сравнении с легкой степенью, p<sub>3</sub> – при сравнении со средней степенью (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, у лиц с лёгкой степенью анемического синдрома можно регистрировать тенденцию к активации процессов перекисного окисления липидов, которая находится в сбалансированном состоянии с ферментами антирадикальной защиты. Следовательно, при данной степени анемии мы не наблюдаем патологических изменений в состоянии процессов перекисления и находятся они в пределах показателей лиц контрольной группы.

Результаты исследований состояния перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты в условиях хронической анемии средней степени тяжести заслуживает внимание в большей степени, поскольку процессы

неизбежно протекают на фоне снижения гемоглобина и соответственно увеличивающегося гипоксического фактора. Так, у пациентов со средней степенью анемического синдрома регистрируется статистически значимое повышение концентрации прямых и промежуточных продуктов окисления липидов, которые являются наиболее токсичными веществами для всего организма. Такая картина регистрируется со стороны накопления гидроперекисей, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида. Так, показатели промежуточных продуктов перекисления липидов имели статистически значимые различия как по отношению к контрольной группе, так и в сравнении с показателями у пациентов лёгкой степени анемии. Концентрация промежуточных продуктов (гидроперекиси и диеновые конъюгаты) у пациентов в данной группе пациентов составили соответственно  $0,134 \pm 0,05$  и  $0,421 \pm 0,04$ , превышая аналогичные показатели групп сравнения. Конечный продукт перекисления липидов имел аналогичную тенденцию к увеличению до  $0,99 \pm 0,016$  на фоне снижения показателей ферментов антиоксидантной защиты. Так, активность каталазы и супероксиддисмутаза составили соответственно  $775,0 \pm 5,5$  ед и  $71,5 \pm 2,2$  ед. Следовательно, регистрируется снижение антиоксидантной защиты организма у пациентов данной группы, причём данное снижение сопровождается неуклонной тенденцией увеличения промежуточных и конечных продуктов перекисного

Анализ содержания промежуточных продуктов ПОЛ у лиц, страдающих в течение длительного времени анемией тяжёлой степени регистрирует выраженные отклонения от нормальных величин и показателей пациентов из групп с лёгкой и средней степенью анемии. Так, уровень гидроперекисей повышается до  $0,219 \pm 0,02$  усл ед значительно превышая показатели предыдущих групп. Аналогичное повышение регистрируется и со стороны диеновых конъюгатов составляя  $0,730 \pm 0,02$  мкмоль/мл. Конечный продукт перекисления липидов также имеет выраженную тенденцию к повышению, составляя  $0,162 \pm 0,027$  мкмоль/мл. У пациентов с тяжёлыми формами анемического синдрома регистрируется статистически значимое

снижение показателей антиоксидантной защиты организма и эти показатели снижаются на фоне выраженного повышения уровня промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов. Так, каталазная активность понижается у пациентов данной группы до  $603,0 \pm 7,8$  усл ед, что неизбежно способствует формированию патологии клеточных мембран и в первую очередь сердечной мышцы.

Результаты полученных нами исследований показали, что различная степень анемии в различной степени отражается на состоянии окисления липидов крови. Так, у пациентов с лёгкой степенью анемического синдрома показатели продуктов перекисления и антиоксидантной защиты не претерпевают существенных изменений и находятся в пределах нормальных величин. Однако, при средней степени анемического синдрома наблюдается тенденция повышения токсических продуктов перекисления на фоне снижения ферментов антиоксидантной защиты организма. Такое состояние неизбежно сопровождается формированием патологии клеточных мембран и постепенным разрушением клеточных структур. Наибольшая нагрузка при этом состоянии приходится на сердце и головной мозг, создавая большие нагрузки на эти органы. В этой связи можно предполагать, что неизбежность патологии формирования анемического сердца продиктовано не только формированием нагрузки объёмом и давлением, но влиянием токсических продуктов перекисления.

Сравнительный анализ состояния процессов перекисления показал, что наблюдаемая тенденция имеет выраженный характер при анемическом синдроме при тяжёлых формах хронической анемии. Прогрессивная активация процессов перекисления с последующей выработкой радикалов и снижением антирадикальных факторов создаёт способствует быстрому разрушению клеточных мембран. В частности регистрируется снижение антирадикальных факторов таких как каталазной активности и супероксид-дисмутазы (таблица 4.5). На фоне значительных перегрузок при анемии давлением и объёмом предполагается массивное накопление токсических



продуктов перекисления, что создаёт дополнительные нагрузки на функциональное состояние сердца. Как следствие создаются благоприятные условия к формированию анемического сердца как со стороны анемического и синдрома, так и со стороны формирования патологии клеточных мембран, что усугубляет формирование патологии сердечно-сосудистой системы (рисунок 4.4).

**Таблица 4.5. –Сравнительные показатели состояния процессов перекисления у лиц с тяжёлой и средней степенью анемии**

<b>Показатель</b>	<b>Средняя</b>	<b>Тяжёлая</b>	<b>р</b>
Гидроперекиси (усл. ед)	0,134±0,05	0,219±0,02	<0,01
Диеновые конъюгаты (мкмоль/мл)	0,421±0,04	0,730±0,02	<0,01
Малоновый диальдегид, (мкмоль/мл)	0,99±0,016	0,162±0,027	<0,01
Супероксиддисмутаза эритроцитов усл. ед.	71,5±2,2	64,5±4,3	<0,01
Каталазная активность, усл. ед.	775,0±5,5	603,0±7,8	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами со средней и тяжелой степенью (по U-критерию Манна-Уитни)

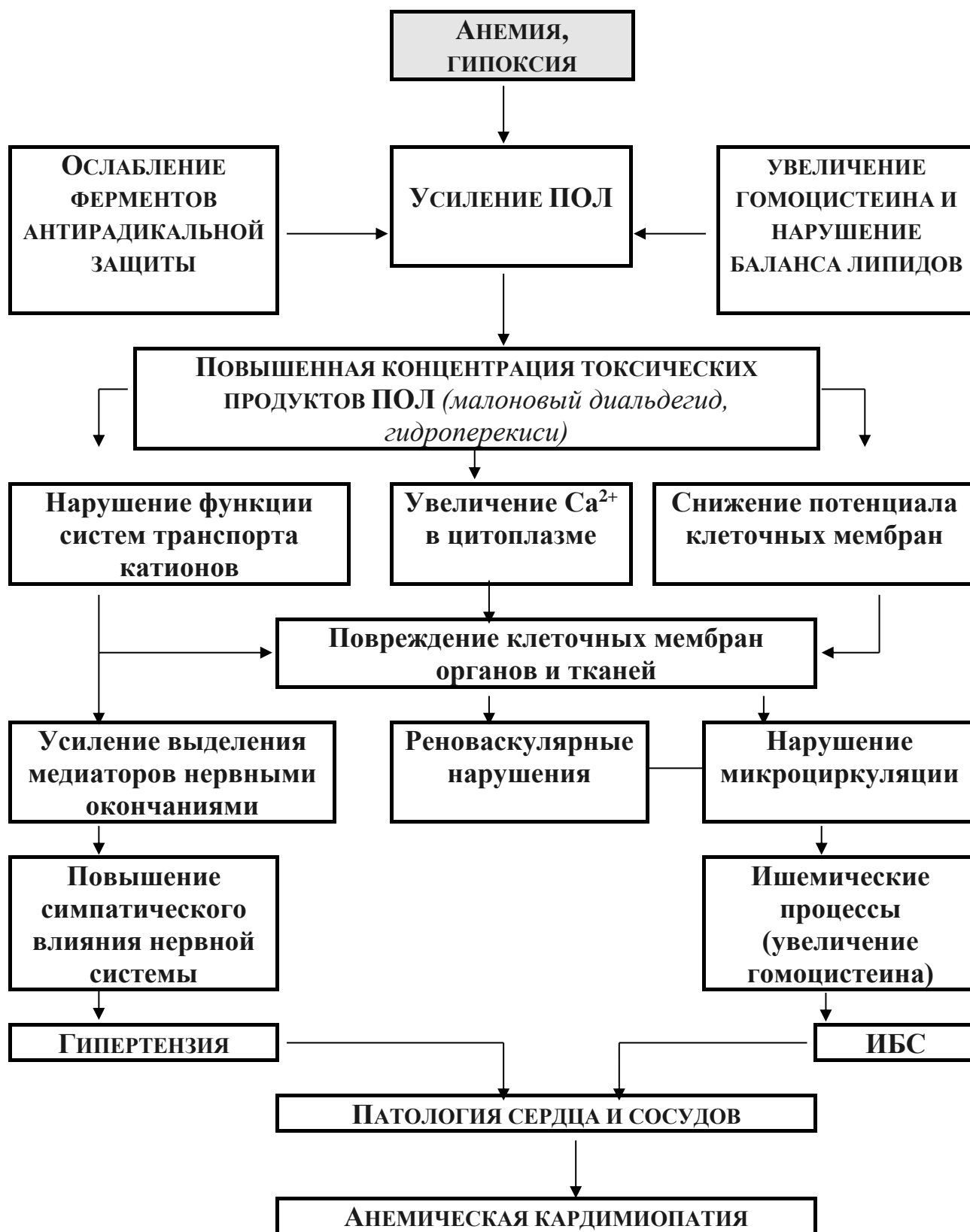


Рисунок 4.4.- Патогенетические этапы формирования патологии сердца при нарушении ПОЛ

## ГЛАВА 5

### **Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей на фоне комплексной терапии пациентов с дефицитом железа карбоксимальтазатом**

В последние годы в Республике Таджикистан в различные терапевтические отделения поступает большое количество пациентов, страдающих различными видами анемического синдрома, а устранение фактора дефицита железа на должном уровне не проводится. Большинство практических врачей без контроля соответствующих показателей назначают железо-содержащие препараты на неопределённый срок. Однако достоверности и эффективности применения большинства препаратов с железом в современной практике малочисленны. В современной гематологии к настоящему времени доказано, что перорально назначаемые препараты не приносят желаемого результата в большей практической и научной литературе сводится к высокой эффективности применения новых молекул железа вводимого внутривенно - железа карбоксимальтозата, Научная литература последних доказала, что внутривенное применение железа карбоксимальтозата у пациентов с анемической кардиомиопатией и ХСН с пониженными фракциями выброса левого желудочка позволяют в короткое время снизить риск формирования и прогрессирования кардиомиопатии.

В наших исследованиях мы остановились на более тяжёлом контингенте пациентов, которые имели выраженные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде сформировавшейся кардиомиопатии анемического генеза. В условиях стационара было пролечено 30 больных с тяжёлой формой анемии. Основным критерием включения было снижение сывороточного железа менее 100 мкг/л, а концентрация ферритина от 100–299 мкг/л. У большей части данных больных коэффициент насыщения трансферрина железом составил менее 20% [Ю.В. Мареев, 2021]. Необходимо отметить, что применение железа карбоксимальтозата рекомендовано пациентам с формированием сердечной недостаточности на фоне пониженной фракции выброса. Для стационарного этапа лечения было выбрано 30 пациентов с

тяжёлой формой железодефицитной анемии из которых было 17 мужчин и 13 женщин. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов свидетельствовала о наличии сахарного диабета, повышенном показателе индекса массы тела, понижении сывороточного железа (таблица 5.1.).

**Таблица 5.1- Лабораторная характеристика стационарных пациентов с тяжёлой формой анемии**

Показатель	ЖДА (n=30)	Контроль (n=10)	p
Возраст, лет (M±m)	59,4±6,5	53,0±4,5	>0,05
Мужчины, абс (%)	17 (56,7%)	10 (50,0%)	>0,05*
Женщины	13 (43,3%)	10 (50,0%)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (min-max)	26,2 (24,1; 32,0)	23,2 (23,3; 31,1)	>0,05
Ожирение, абс (%)	5 (16,7%)	3 (30,0%)	>0,05**
СД 2 типа, абс (%)	4 (13,3%)	-	
САД, Me (min-max)	122 (113; 130)	125 (110; 133)	>0,05
ДАД, Me (min-max)	73 (56; 88)	75 (54; 92)	>0,05
Ферритин, нг/мл, Me (min-max)	48,5 (29-78,8)	75,5 (69-78,5)	<0,05
Глюкоза, ммоль/л, Me (min-max)	5,6 (5,2; 6,6)	4,3 (5,0; 5,8)	<0,05
Креатинин, мкмоль/л, Me (min-max)	96 (82;116)	93 (84;110)	>0,05
Калий, ммоль/л, Me (min-max)	4,7±0,6	4,6±0,3	>0,05
Натрий, ммоль/л Me (min-max)	143,1±3,9	144,1±3,2	>0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л, Me (min-max)	6,6 (4,2-7,2)	15,6 (9,2-13,2)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни. \*по критерию  $\chi^2$ , \*\*по точному критерию Фишера). ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет

Все пациенты были включены в стационарный этап лечения по следующим критериям:

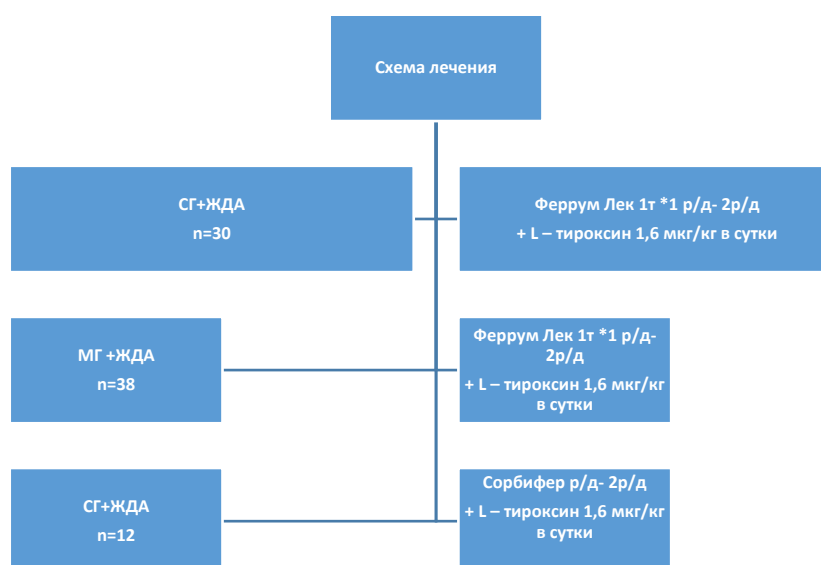
- Возраст  $\geq 18$  лет

- Текущая госпитализация из-за сердечно-сосудистых жалоб и анемического синдрома;
- Клинические симптомы анемического сердца и признаки сердечной недостаточности;
- Предшествовало внутривенное лечение диуретиками (по крайней мере, фуросемидом 40 мг или эквивалентно);
- Коэффициент насыщения трансферина железом менее 20%.
- ФВЛЖ <53%.

#### Основные критерии исключения

- ОКС, инсульт.
- АКШ, имплантация стентов, хирургическое вмешательство со значимой кровопотерей за 3 месяца
- Гемоглобин <50 г/л или показания к гемотрансфузии
- активная инфекция, требующая антимикробного лечения
- ХБП (терминальная стадия С4-5), ИБС, ГБ (декомпенсированные формы)

1-ый этап - Стационарное лечение, включающее внутривенное введение железа-мальтозата, метаболической терапии милдронатом, витаминами группы «В», фолиевой кислоты, селен-активом (рисунок 5.1.).



**Рисунок 5.1.- Схема терапии пациентов с ЖДА**

## Обоснование назначения данных препаратов

Железа карбоксимальтазат. Современный антианемический препарат представленный многоядерной молекулой железа. Фармакологический эффект обусловлен тем, что в организме комплекс захватывается ретикулоэндотелиоцитами и происходит его распад до железа и мальтозата. В крови далее железо связывается с трансферрином и расходуется по необходимости для синтеза гемоглобина. Запас железа откладывается в печени и костном мозге и селезенке. В организме человека данный препарат находится в течение 8-11 часов, а его выведение не наблюдается почками.

Внутривенное введение препарата в дозе от 100 мг до 1000 мг железа показатель сывороточного железа показывал, что от 37 мкг/мл до 333 мкг/мл достигается через 0,4-1,21 ч после инъекции соответственно. Период полувыведения составляет 7-12 ч. Среднее время нахождения активного вещества в организме составляло от 11 до 18 ч. Выведение железа почками практически не наблюдалось.

Для каждого пациента в индивидуальном порядке перед началом лечения с учётом всех показателей нами была рассчитана оптимальная кумулятивная доза. На основе данных также был рассчитан дефицит железа, который необходимо восполнить.

Был рассчитан показатель кумулятивного дефицита железа (мг) по формуле: масса тела [кг] × (целевой Hb – фактический Hb) [г/дл] × 2,4 + содержание депонированного железа [мг], где целевой уровень гемоглобина (Hb) у человека с массой тела <35 и ≥35 кг = 13 г/дл (8,1 ммоль/л) и 15 г/дл (9,3 ммоль/л) соответственно, депо железа у человека с массой тела <35 кг и ≥35 кг = 15 мг/кг и 500 мг.

**Витамин В<sub>12</sub>.** обладает уникальной особенностью: он может накапливаться в организме, поэтому его выраженный дефицит встречается относительно редко. Однако некоторые заболевания или строгая вегетарианская диета могут привести к гиповитаминозу и потребовать

введения в организм полезного вещества извне. Для лечения и профилактики недостатка витамин В12 можно принимать как в таблетках, так и в капсулах.

Витамин В 6. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), участвует в обмене веществ, необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Поступая в организм, он фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование и переаминирование аминокислот. Участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот. Играет важную роль в обмене гистамина. Способствует нормализации липидного обмена. Дефицит может вызывать нейропатию, судороги и особенно у детей. Всасывается быстро на всем протяжении тонкого кишечника, большее количество абсорбируется в тощей кишке. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксальфосфат и пиридоксаминофосфат). Пиридоксальфосфат с белками плазмы связывается на 90%. Хорошо проникает во все ткани; накапливается преимущественно в печени, меньше - в мышцах и ЦНС.

Селен-актив на протяжении многих лет считается важным антиоксидантом для организма и обеспечивает постоянную защиту. Селен в организме человека функционирует по двум направлениям в зависимости от потребностей. В первую очередь, как источник селена для множества антиоксидантных процессов и самостоятельно. При недостаточном поступлении селена в организм из биомолекулы в организм поступает активная его молекула и далее она способствует активизации ферментов-антиоксидантов. Селен является важным патогенетическим микроэлементом в организме и участвует во многих обменных процессах. Его недостаток сказывается на снижении иммунитета и многим патологическим состояниям в организме. Ему принадлежит важная роль в процессах пироптоза, резистентности организма к избытку сахара, влиянию солей тяжёлых металлов. Его недостаток может негативно сказываться на приступах бронхиальной астмы. Больные данной группы предъявляли массу жалоб среди

которых на первый план выступали головные боли и головокружения составляя соответственно 17 и 11 человек. Со стороны психовегетативного статуса отмечалось нарушение сна, апатичное настроение у 13 человек, шум в ушах отмечало 9 человек. Пациенты имеющих приступы тахикардии составили в общем количестве 9 человек. Мониторинг частоты сердечных сокращений до и после лечения показал, что частота пульса до терапии была 88 ударов в минуту, а по окончании курса терапии (через 3 месяца) снизилась до 79 ударов в минуту.

Мониторинг уровня артериального давления в процессе лечения показал, что статистически значимых изменений не регистрировалось, что можно объяснить регулярным приёмом гипотензивных препаратов. Так, если в первые дни поступления уровень систолического артериального давления составлял  $125,5 \pm 2,1$  мм рт. ст., то по окончании курса лечения этот показатель был  $122,3 \pm 1,5$  мм рт. ст. Для диастолического артериального давления эти цифры соответственно составили  $73,0 \pm 1,8$  и  $77,8 \pm 2,2$  мм. рт. ст. Со стороны клинической картины также отмечалась положительная динамика, что выражалось в улучшении сна, настроения и повышения работоспособности. Большинство больных отмечали бодрость и улучшение аппетита.

Картина периферической крови на фоне проводимой терапии также претерпевала достоверные изменения в положительную сторону, что выражалось в повышении уровня гемоглобина с  $75 \pm 4,5$  г/л до  $95 \pm 5,0$  г/л. Данный показатель не соответствует контрольным и в данном плане возникает необходимость продолжения терапии. Также отмечалась динамика стабилизации сывороточного железа (таблица 5.2). Следовательно, проводимая терапия в среднем способствует увеличению уровня гемоглобина за неделю  $5,-6,0$  г/л, а сывороточного железа –  $1,25$  мкмоль/л. По окончании 4-ой недели лечения помимо улучшения гематологических показателей. Так, отмечалось увеличение количества эритроцитов до  $4,0 \pm 0,5$ , гемоглобина до  $95 \pm 5,0$  г/л. На фоне проводимой терапии также регистрировалось улучшение качественных показателей эритроцитов (таблица 5.3., рисунок 5.2., 5.3.).



**Таблица 5.2. - Показатели гемограммы в динамике лечения**

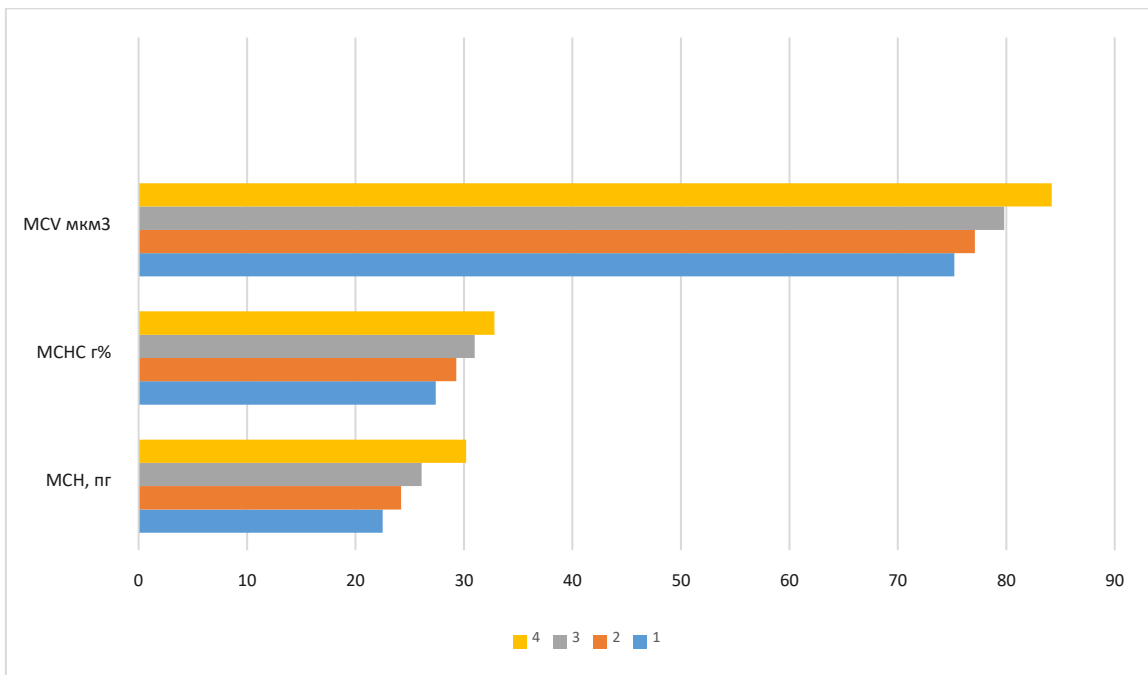
Показатель	Контроль	ЖДА		
		1 день	3 месяца	p
Эритроциты×10 <sup>12</sup> /л (RDW)	3,91±0,07	3,17±0,05	4,0±0,03	<0,05
Нв, г/л	123,1±1,42	75,0±1,5*	95,0±0,07	<0,01
Тромбоциты×10 <sup>9</sup> /л	236,3±8,1	223,9±6,7*	229,2±8,59	>0,05
Ср. объем эр-та, фл (MCV)	97,8±1,03	85,0±1,07*	92,9±1,02	<0,05
Ср. сод. Нв в одном эр-те, пг МСН)	31,9±0,02	28,3±0,07*	32,2±0,05	<0,05
Ср. конц. Нв в эр-тах, (МСНС) %	34,5±2,09	29,2±0,56*	33,8 ±0,66	<0,05
Лейкоциты×10 <sup>9</sup> /л(WBC)	5,92±0,46	5,80±0,34	6,06±0,71	>0,05
Цветной показатель	1,0± 0,01	0,82 ± 0,01	0,94 ± 0,04	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в группе пациентов между 1 сутками и 3 месяца (по Т-критерию Вилкоксона) \*p<0,05 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

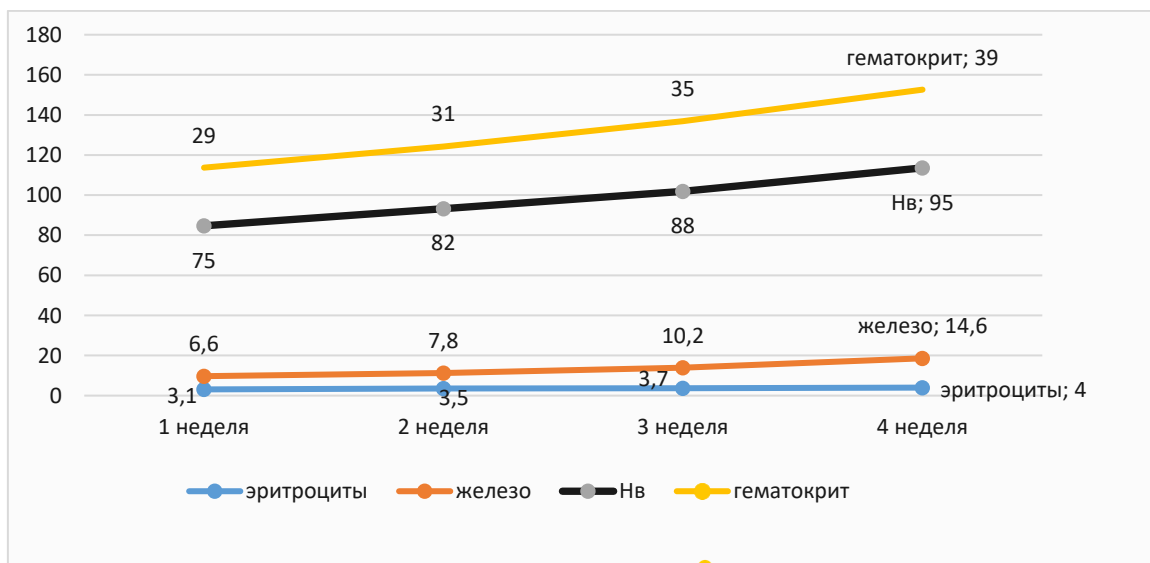
**Таблица 5.3.- Показатели динамики обмена железа на фоне лечения**

неделя	Эритроциты x 10 <sup>12</sup> /л	Нв г/л	Гематокрит НСТ (%)	Железо мкмоль/л	Ферритин мкмоль/л
1	3,1±0,3	75± 4,5	29,0± 0,5	6,6±1,0	8,5±0,8
2	3,5± 0,3	82± 5,0	31,0± 0,8	7,8±1,2	10,3±0,7
3	3,7± 0,4	88± 5,6	35,0± 0,4	10,2± ,5	11,6±0,9
4	4,0± 0,5	95± 5,0	39,0±0,7	14,6±1,1	14,8±1,1
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике наблюдения (ANOVA Фридман)



**Рисунок 5.2.-Показатели изменения свойств эритроцитов в динамике лечения**



**Рисунок 5.3.-Динамика изменения показателей гемограммы на фоне лечения**

Также улучшилось и общее состояние пациентов, что выразалось в отсутствии головных болей и головокружения, у многих пациентов увеличилась работоспособность, исчезли различного типа парестезии. Регистрировалось уменьшение частоты сердечных сокращений и исчезла прежняя бледность кожных покровов. Анализ субъективных и объективных симптомов в динамике проводимой терапии показал, что проводимая терапия

свидетельствуют о значимом антианемическом эффекте использованных препаратов железа в комплексе с антиоксидантами и метаболической терапией. Все применяемые препараты были совместимы между собой и в процессе лечения не вызывали побочных эффектов у пациентов. Более того, необходимо отметить, что стоимость проведённого курса терапии считается доступным для большинства пациентов, что позволяет рекомендовать его в повседневной практике для терапии анемического синдрома.

Для суждения динамики улучшения систолической и диастолической функции миокарда нами проведён эхокардиографический анализ геометрических показателей миокарда в динамике за 3 месяца. К настоящему времени «золотым стандартом» оценки функции миокарда является метод эхокардиографии, поскольку позволяет в самые ранние сроки выявить признаки формирования сердечной недостаточности и кардиомиопатии. На главный показатель улучшения насосной функции миокарда левого желудочка, определяя дальнейшую тактику медикаментозной терапии. Так, в наших исследованиях показатель ФВ ЛЖ имел статистически значимые величины увеличения хотя и не достигающие нормальных величин от  $38,1 \pm 7,3$  до  $45,4 \pm 11,1\%$  (таблица 5.4.).

**Таблица 5.4.-ЭхоКГ показатели систолической и диастолической функции миокарда в динамике антианемической терапии**

Показатель	Пациенты с ЖДА + ЖКМ (1000 мг)		p
	1 день	3 месяца	
E, м/с	0,7 (0,5-0,9)	0,7 (0,4-0,8)	>0,05
E/E`avg	10,5 (9,1-11,7)	11,5 (7,4-13,5)	<0,05
ИОЛП, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	51,7 (41,4-61,4)	58,3 (34,7-79,8)	>0,05
TRmax, м/с	2,7 (2-2,7)	2,5 (1,4-2,6)	>0,05
Twist, град	3 (2-4)	5 (3,5-7,5)	<0,05
Torsion, град./см	0,9 (0,1-1)	1 (0,8-1)	>0,05
ФВ ЛЖ, %	$38,1 \pm 7,3$	$45,4 \pm 11,1$	<0,05
MAPSE, см	1,2 (1;1,6)	1,5 (1,3;1,9)	>0,05

TAPSE, см	1,7 (1,2;1,9)	1,3 (1,2;2)	>0,05
GLS, %	-7 (-5;-8)	-8 (-6;-11)	>0,05
GCS, %	-9 (-6;-12)	-8 (-7;-11)	>0,05
GAS, %	-13,5±6	-14,8±5,3	>0,05
GRS, %	20 (11;25)	18 (14;22)	>0,05
GWI, мм рт.ст. %	826±314	1041±354	<0,05
GCW, мм рт.ст. %	1173±388	1435±405	<0,05
GWW, мм рт.ст. %	241 (113;316)	279 (137;301)	>0,05
GWE, %	84 (82;87)	86 (82;88)	>0,05

Примечание: Р-статистически значимые различия

Необходимо также учитывать, что данный показатель вариабелен и во многом обусловлен возрастными особенностями, состоянием постнагрузки на миокард. Учитывая вышеизложенное мы не можем достоверно судить о систолической функции миокарда без анализа показателей указывающих на физиологическую функцию циркулярного и продольного слоя миокарда.

В данном плане современная эхокардиографическая аппаратура позволяет проводить анализ отдельных зон миокарда по сегментам -«трекинг». Данный метод исследования позволил нам дать оценку глобальной сократимости миокарда, а также сегментов с продольной деформацией миокарда (GLS). Если двухмерная методика анализа зон и позволяет оценить постнагрузку на миокард, то трёхмерное исследование даёт более полное суждение движения зон, которые не видны в двухмерном изображении становится реальным анализ продольного, циркулярного или радиального нарушения структуры миокарда. При этом также становится возможным определение момента «скручивания» (Twist, Torsion) ЛЖ. Так, медиана скручивания увеличивается в среднем на 2 град т.е. чем выше этот момент, то и расслабление в момент диастолы будет выше создавая в большей степени отрицательное давление в желудочках, что обуславливает во время диастолы больший приток крови (т.е. мы наблюдаем улучшение не только систолической, но и диастолической

функции миокарда). В данном плане обращает внимание улучшение скорости быстрого наполнения трансмитрального кровотока, т.е. показатель указывающий на улучшение миокардиальной функции до 11,5.

Индекс глобальной работы (GWI) т.е. индекс указывающий на общую работу ЛЖ на периоды открытия и закрытия митрального клапана, определяемый по соизмерению площади петли и давлению показал статистически значимое улучшение от  $826 \pm 314$  до  $1041 \pm 354$  мм рт.ст. % .

Для выявления ранних диастолических нарушений для практики важная роль отводится показателям конструктивной функции миокарда. Данный показатель у обследованные пациентов (GCW) в систолическое время изгнания крови имел достоверную тенденцию к улучшению от  $1173 \pm 388$  до  $1435 \pm 405$  мм рт ст %. Следовательно, происходит укорочение кардиомиоцитов во время систолы миокарда на фоне удлинения их во время диастолы. Мы можем говорить об улучшении показателей во время фазы изоволюмического расслабления, что особенно важно для расслабления диастолы.

Не менее важным является расчёт потерянной энергии миокардом. Данный метод позволяет нам учитывать ту часть энергии миокарда, которая не принимала усилий во время изгнания крови. Так, расчёты потерянной энергии –GWW в среднем составили для обследованных пациентов 241 мм рт ст % после восполнения организма железом и устранения тяжёлой анемии. Этот показатель до лечения составлял 279мм рт ст%. Учитывая, что данный показатель отражает величину и степень удлинения кардиомиоцитов в систолу мы можем утверждать об улучшении укорочении фазы изоволюмического расслабления.

Обращает внимание факт того, что на фоне проводимой терапии улучшается показатель глобальной работы миокарда (GWE). Мы наблюдаем, что данный показатель в динамике увеличился на 2,)%). Если до лечения он равнялся 84,0%, то к концу терапии его показатель составлял 86,0%. Учитывая, что данный показатель отражает отношение показателя конструктивной работы миокарда к сумме конструктивной и потерянной работ, то мы можем

считать улучшение работы миокарда в целом.

Таким образом, повторное трёхмерное эхокардиографическое обследование миокарда через месяца антианемической терапии в комплексе с метаболическими сердечными препаратами и антиоксидантами способствовало улучшению эхокардиографических показателей насосной функции. В частности улучшились показатели сократимости и геометрические данные кардиомиоцитов на фоне лечения. Общее состояние пациентов также имела выраженные клинические улучшения. Побочных эффектов со стороны применения комплексной терапии у пациентов не регистрировались. В большей степени у наших пациентов с тяжёлой анемией и выраженной кардиомиопатией с клиническими признаками ХСН (низкой фракцией ЛЖ) регистрировалось улучшение систолической функции миокарда, тенденцией улучшения показателей деформации, а также показателя указывающего на улучшение как систолической, так и диастолической функции- Twist и Torsion. Эти показатели в практической кардиологии представляют ценность поскольку их значимость показывает степень скручивания миокарда ЛЖ и соответственно степень накопления кинетической энергии. Диастола характеризует раскручивание миокарда именно с той энергией насколько был он скручен во время систолы и тем большей степень его скручивания, то тем большей создаётся эффект отрицательной полости, что улучшает показатель диастолической функции миокарда. Вполне понятно, что исследуемые показатели миокардиальной функции во многом зависят от состояния преднагрузки и постнагрузки на миокард т.е. общем состоянии сердечной-сосудистой системы и артериального давления. Также эти показатели переменны в зависимости от состояния клеточного (митохондриального) миокарда т.е. ишемические процессы могут отражаться на глобальной функции миокарда. В этом плане нами были выбраны пациенты не имеющие декомпенсированного состояния по артериальному давлению и ишемические процессы (даже после стентирования). Полученные нами результаты ещё раз показывают важность

уровня железа поскольку микроэлемент является составляющей частью биохимических реакций в кардиомиоцитах. Как правило его снижение по заключению наших исследований, в первую очередь страдает функционально активные клетки в миокарде, скелетных мышцах и внутренние органы.

В настоящее время чаще рассматриваются вопросы гемической гипоксии в рамках нарушения липидного обмена и процессов перекисного окисления липидов. Учитывая, что в предыдущих исследованиях нами был установлен факт повышения токсических промежуточных продуктов ПОЛ на фоне снижения ферментов антирадикальной защиты нами был назначен селен-актив, как добавки которая обладает антиоксидантными свойствами. Селен в организме активизирует ферменты-антиоксиданты, а его недостаточная концентрация заметно снижает работоспособность человека и способствует формированию ряда патологий сердца. Прежде всего это обусловлено преждевременным разрушением клеточных структур функционально активных органов и систем. В свою очередь сам селен способствует высвобождению токсических продуктов из организма, в том числе ряда солей тяжёлых металлов, углерода, ртути и кадмия. Следовательно, у наших пациентов помимо установленной анемии и дефицита железа имеется множество факторов для накопления токсических веществ в организме. Назначение в комплексной терапии селен-актива на протяжении 3 месяцев и улучшения обмена железа в организме становится важным исследование состояния процессов перекисления липидов, состояния липопротеидов. В первый и последний день курса антианемической и метаболической терапии выбранным 30 пациентам с тяжёлыми степенями анемии и признаками анемического сердца определялись основные липидов крови, а также их промежуточные и конечные продукты перекисления и антиоксидантной защиты.

Со стороны липидного обмена не статистически значимых изменения со стороны холестерина, медиана которого остаётся в пределах 4,2 ммоль/л. Однако в сравнении с контрольными показателями уровень лецитина был повышенным через 3 месяца по мере восполнения и насыщения организма

железом его уровень приближается к контрольным значениям. Это обстоятельство положительно влияет на общий уровень липидного обмена в плане восстановления баланса липопротеидов (таблица 5.5).

Проводимая терапия положительно отразилась и на динамики изменения общих липидов крови. Так, улучшение регистрируется со стороны В и А-липопротеидов. Так, уровень В-липопротеидов до лечения составлял в среднем  $84,1 \pm 1,2\%$ , а после проводимой терапии был снижен до  $77,4 \pm 1,3\%$ . Уровень А-липопротеидов повысился с  $15,9 \pm 1,1\%$  до  $22,6 \pm 1,0\%$ . Соответственно этим изменениям коэффициент В/А-липопротеид снизился с  $3,1 \pm 0,2\%$  до  $2,5 \pm 0,3\%$ .

**Таблица 5.5.-Состояние липидов крови на фоне комплексной антианемической терапии (n=30)**

Группа	Холестерин, Ммоль	Лецитин, Ммоль	Хол/лец	Общие липиды	КПСБХ
Контрольная группа	$4,21 \pm 0,02$	$2,04 \pm 0,03$	2,06	$4,9 \pm 0,4$	76,5
1 день	$4,77 \pm 0,04^*$	$1,80 \pm 0,04^*$	$2,65 \pm 0,2^*$	$4,23 \pm 0,5^*$	$72,2^*$
3 месяца	$4,45 \pm 0,05$	$2,12 \pm 0,05$	$2,09 \pm 0,4$	$4,82 \pm 0,6$	74,6
р	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей в группе пациентов между 1 сутками и 3 месяца (по Т-критерию Вилкоксона) \* $p < 0,05$  – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Положительная динамика проводимой терапии отразилась и на коэффициенте связи белка с холестерином, который имел тенденцию к повышению с 72,2 до 74,6.

Показатели процессов перекисления на момент начала лечения превышали контрольные показатели по уровню промежуточных и конечных продуктов на фоне снижения антирадикальной защиты. На фоне комплексной терапии в течение 3-х месяцев отмечалась тенденция улучшения показателей ПОЛ и стабилизации антиоксидантной защиты (таблица 5.6). Уровень самого



токсичного продукта перекисления малонового диальдегида имеет тенденцию к снижению в сравнении с началом лечения. Отмечалась также улучшение антирадикальной защиты, что отражалось на повышении фермента каталазной активности.

Исследование показателей ПОЛ и АЗ показало, что концентрация гидроперекисей было равным  $0,223 \pm 0,01$  усл. ед., уровень диеновых конъюгатов составлял  $0,693 \pm 0,03$  мкмоль/мл, т.е. превышая контрольные показатели.

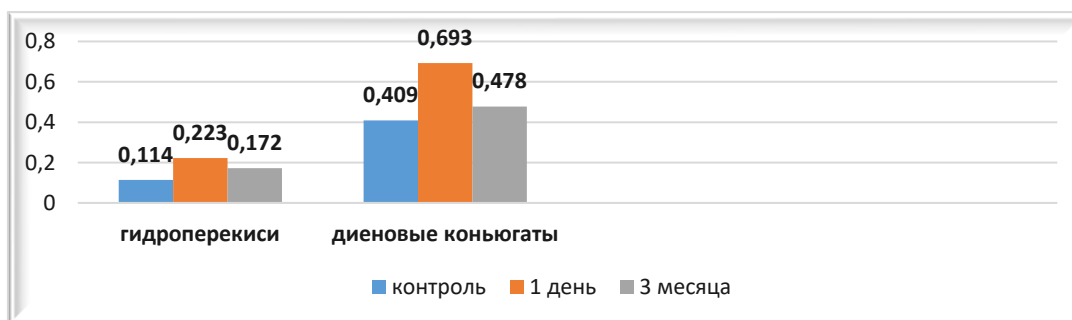
**Таблица 5.6.- Динамика изменения показателей ПОЛ и АЗ в динамике лечения (n=30)**

Показатель	Контрольная группа	1 день	3 месяца	p
Гидроперекиси (усл. ед)	$0,114 \pm 0,06$	$0,223 \pm 0,01^*$	$0,172 \pm 0,06$	$<0,05$
Диеновые конъюгаты (мкмоль/мл)	$0,409 \pm 0,06$	$0,693 \pm 0,03^*$	$0,478 \pm 0,03$	$<0,05$
Малоновый диальдегид, нм в мл эритроцитов	$8,5 \pm 0,33$	$14,8 \pm 0,23^*$	$11,3 \pm 0,18$	$<0,05$
Каталазная активность, усл. ед.	$750,0 \pm 7,0$	$645,0 \pm 8,0^*$	$725,5 \pm 10,1$	$<0,05$

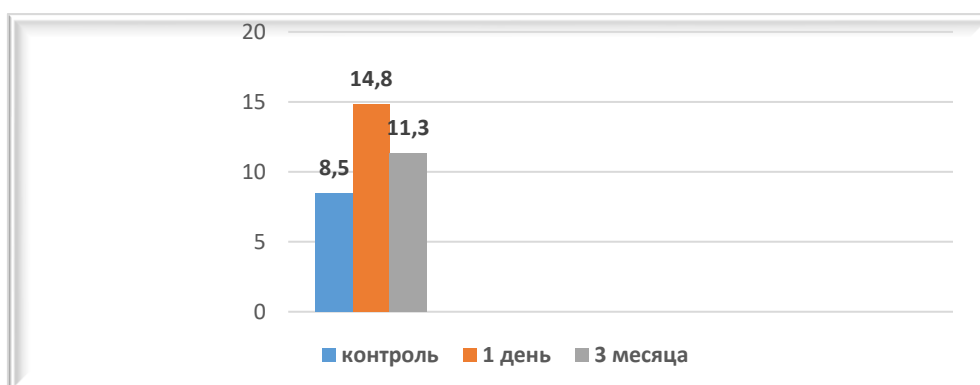
Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в группе пациентов между 1 сутками и 3 месяца (по T-критерию Вилкоксона) \*p<0,05 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Следовательно, концентрация промежуточных продуктов перекисления свидетельствует об усиленной работе процессов окисления. По окончании курса антианемической терапии регистрируется заметное снижение промежуточных продуктов перекисления в сторону их стабилизации. Так, уровень гидроперекисей был снижен до  $0,172 \pm 0,06$ , а диеновых конъюгатов до  $0,478 \pm 0,03$  мкмоль/мл. Уровень малонового диальдегида понизился (рисунок 5.4.). Однако, эти показатели достоверно выше контрольных показателей, что свидетельствует о необходимости

продолжить комплексную терапию антиоксидантами и метаболической терапией (рисунок 5.5.).

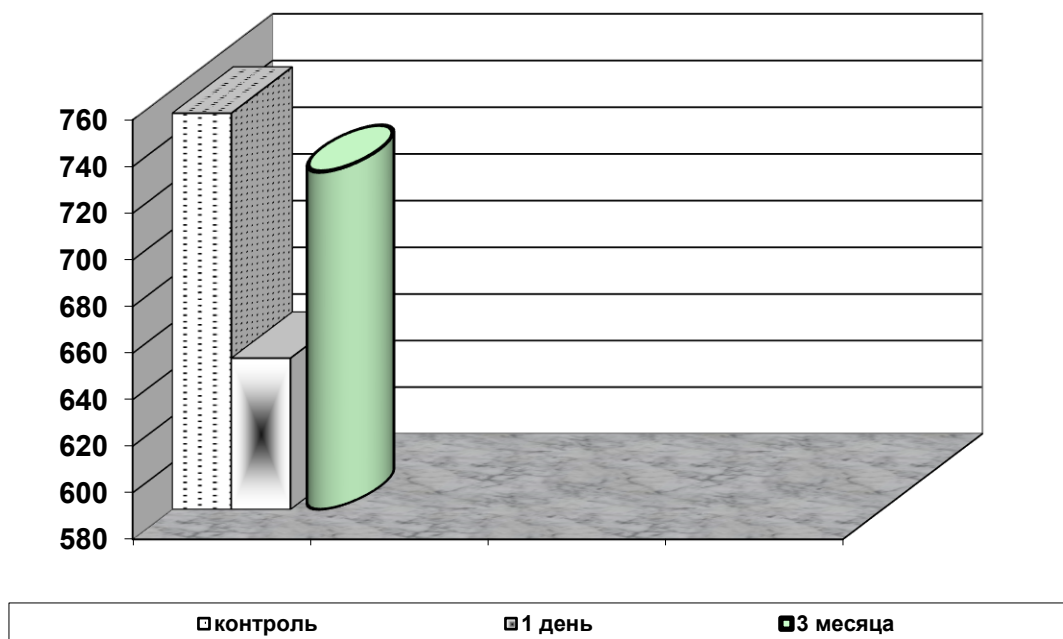


**Рисунок 5.4.- Динамика изменения промежуточных продуктов ПОЛ.**



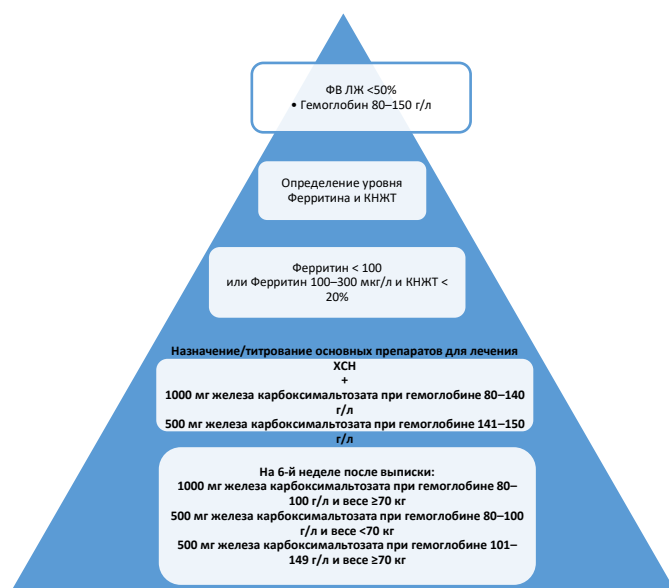
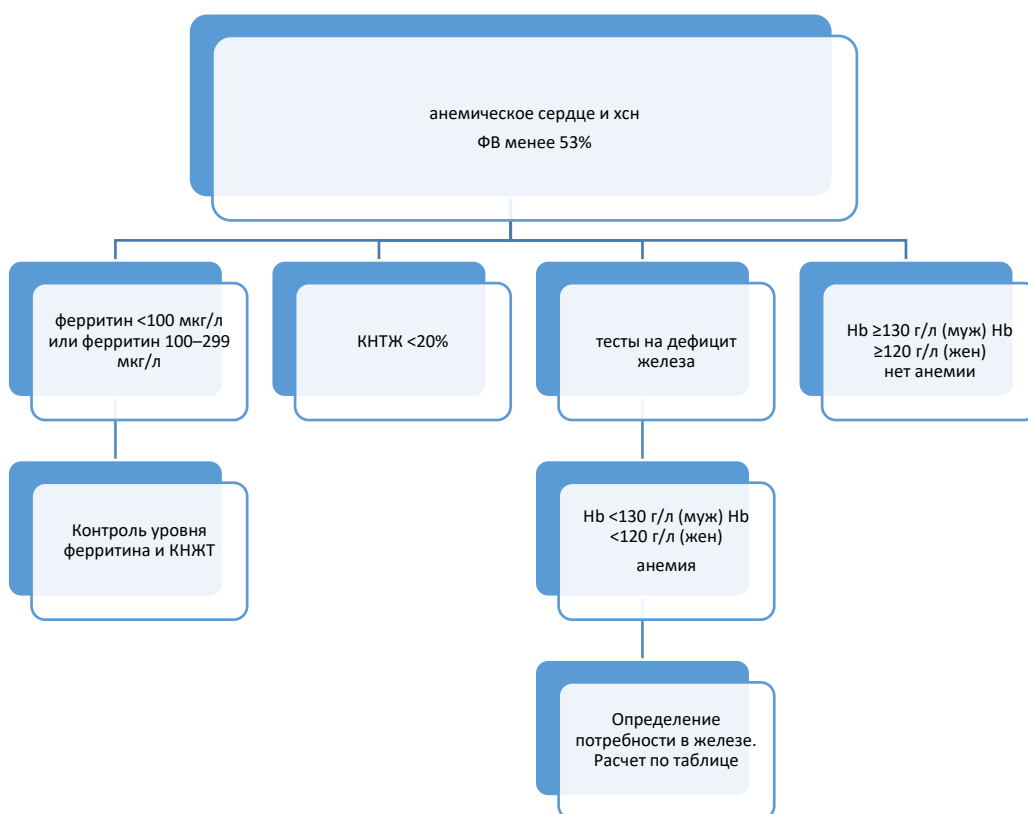
**Рисунок 5.5.- Динамика изменения конечного продукта ПОЛ.**

Из показателей антиоксидантной защиты нами исследовалась каталазная активность до и после 3-ёх месячного курса лечения. Так в первый день до начала антианемической терапии активность каталазы была снижена по сравнению с контрольными показателями и составила  $645,0 \pm 8,0$  усл ед. В 3-ёх месячный период применения в качестве антиоксиданты селен-актив (комплекс селена и витамина С), а также восполнением утраченного железа активность каталазы не пришла к контрольным значениям, но имела достоверную тенденцию к повышению до  $725,5 \pm 10,1$  усл ед. (рисунок 5.6.).



**Рисунок 5.6.-Динамика каталазной активности в динамике лечения**

Результаты полученных исследований позволяют утверждать важную патогенетическую роль процессов перекисления в усугублении анемии и снижении ферментов антиоксидантной защиты. Комплекс анемической гипоксии в сочетании с увеличением токсических продуктов перекисления и дефицитом железа становится фактором формирования недостаточности сердца. Увеличение потребности в ферментах антиоксидантной защиты способствует истощению резервных возможностей клеточных мембран кардиомиоцитов и других органов и систем. Учитывая вышеизложенное и основываясь на данных клинико-лабораторного обследования нами предложен алгоритм по тактике ведения и лечения пациентов с анемией.



**Рисунок 5.7.- Алгоритм и тактика ведения пациентов с риском формирования анемической кардиомиопатии.**

### **Обсуждение полученных результатов**

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться основной причиной смертности и инвалидности во всех странах мира. Развитие патологии сердца в основном обусловлено образом жизни современного человека и наличием факторов риска, к которым относятся артериальная

гипертензия (35%), гиперхолестеринемия (23%), курение (17%), ожирение (12,5%), употребление алкоголя (11%), высокой электромагнитный потенциал, нарушенная экология. Для таких факторов риска современная кардиология предлагает множество прогностических критериев, позволяющих своевременно проводить диагностику и профилактику. Нередко причиной патологии сердца становятся гемореологические свойства крови, гемодинамические нарушения которые связаны с ними. Изменения характеристик крови по типу внутрисосудистой агрегация форменных элементов крови; изменение количества и качества форменных элементов и в основном эритроцитов могут стать также основной причиной формирования патологии сердца [Быкова О. В.]. Так, высокий уровень лейкоцитов, фибриногена в плазме, повышенный уровень гематокрита способствуют увеличению общего периферического сопротивления. Анемический синдром также является основной причиной пониженного уровня гемоглобина и повышения продукции эритропоэтина на фоне возникающей гипоксии, что также нарушает работу митохондриальных комплексов клеточных структур во всех органах [Рукавицын О.А.].

Результаты обследования пациентов с анемией различной степени в аспекте формирования патологии сердца показало, что у больных с тяжелыми формами анемии регистрируется формирование расширение полостей сердца и изменение показателей центральной гемодинамики. По результатам наших исследований на первом этапе формирования патологии формируется синусовая тахикардия, которая носит компенсаторный тип [Резник Е.В.]. По мнениям научных публикаций синусовая тахикардия при анемии возникает в ответ на анемический синдром рассматривается многими авторами как компенсаторная реакция сердца в ответ на расширение сосудов кровеносной системы, увеличение сердечного выброса, что возникает с целью улучшения перфузии органов и тканей кровью. С другой стороны улучшение данной перфузии кровью

неизбежно сопровождается усиление окислительного стресса в органах и в том числе миокарде. Большое количество авторов в данном аспекте провели независимые исследования, которые также подтвердили усиление процессов ПОЛ при анемии [Окуневич И.В.]. По данным ряда авторов гемическая гипоксия подвергает дилатированию сосудов с образованием артерио-венозных шунтов с выбросом большого количества гемических токсических продуктов и метаболитов. Это и является по мнению авторов эндотелий расширяющий эффект и фактор [Горшунова Н.К.]. Тканевая гипоксия на фоне изменения условий кровотока в комплексе со сниженным уровнем гемоглобина неизбежно влияют важную атерогенную роль. Так, одним из наших исследований являлось измерение уровня гомоцистеина, который играет важную роль в прогрессировании атеросклероза. Помимо этого фактора важным является изменение уровня и баланса липидов и липопротеидов [Шогенова М.Х.]. Аналогичные исследования проведены и рядом авторов, которые также регистрировали изменение условий кровотока, дисбаланс липидов и наблюдали различные сердечно-сосудистые осложнения. Однако, большинство авторов сходятся во мнении, что степень анемии её длительность и индивидуальные факторы риска пациента имеют важную роль в становлении патологии сердца [Шидловский А.С.].

Результаты полученных нами исследований позволяют нам утверждать, что прогрессирование симптомов анемии способствует формированию патологии сердечно-сосудистой системы. Если на первых этапах заболевания мы наблюдаем только слабую клиническую симптоматику, то на стадии когда формируются симптомы в виде кератоза локтевых, коленных изгибов, появляются заеды на губах и в углу рта, осиплость и грубость голоса, нарастают симптомы пастозности и отечности кожи (при отсутствии видимой патологии сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем), немотивированная общая слабость, то можно предполагать уже сформировавшийся патологический процесс в сердце.

На фоне сформировавшейся патологии сердца у обследованных пациентов выявлялись нами специфические жалобы, характерные для анемического синдрома. Среди них наиболее часто нами и рядом автором выявлены: регистрируются ломкость ногтей, выпадение волос, стоматит, кровотечения из дёсен [Юдин Г.В.].

Для практической медицины важным аспектом является изучение этиологических причин анемии. В этой связи по анкетным данным и анализу клинико-лабораторных сведений нами изучены основные этиологические причины анемии. Среди на первый план выступают такие как: вегетарианство, неадекватное и неполноценное питание, наличие кровотечения и менограгий, наличие хронического геморроя, заболевания желудка. Широкий диапазон жалоб у обследованных и для выявления сопутствующих заболеваний и патологий были уточнены коморбидность патологии. Среди коморбидных состояний на первый план выступали патология ЖКТ, гинекологические заболевания, частые роды, а также ХСН, а также выявлены случаи эндокринной патологии в виде гипотиреоза. Многие авторы считают субклинический гипотиреоз как пусковым фактором железодефицитной анемии. Так в наших исследованиях регистрировались пациенты с гипотиреозом, которое было подтверждено дальнейшими исследованиями.

Таким образом, у пациентов с анемическим синдромом оценка клинического состояния характеризуется минимальными проявлениями при лёгкой степени анемического синдрома, постепенно нарастая в средней и тяжёлых формах анемии. При этом необходимо указать, что часть этих пациентов уже со средней степени тяжести отмечают ряд специфических жалоб, характерных формированию патологии сердечно-сосудистой системы [Ткаченко Е. И.].

Результаты полученных исследований позволяют сделать заключение о том, что основными аспектами пускового фактора формирования анемического сердца является гемическая гипоксия. Не

всегда при этом клинические симптомы могут отражать всей патогенетической картины заболевания и осложнений. Поэтому большинство авторов с начальных стадий анемии рекомендуют электрокардиографические и эхокардиографические исследования. Результаты проведенных исследований также подчеркивают важность изучения липидов крови. Как считают многие авторы все указанные причины могут причиной активации симпато-адреналовой системы и опосредованно вызывать метаболические нарушения в миокарде, липолизом жиров, что сопровождается дисбалансом липопротеидов и усилению ПОЛ [Перфилова В.Н.]. Так, в наших исследованиях регистрируется нарушение липидного обмена и усиление процессов ПОЛ. Более того необходимо отметить, что происходит увеличение продукта-гомоцистеина. Гомоцистеин сам не образуется в организме, а данная аминокислота синтезируется под влиянием витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. Помимо этого важная роль в становлении кардиомиопатии анемического генеза отводится микроэлементам и особенно селену. В этой связи было обоснованным назначение витаминов группы «В» и «селен-актива». Надо отметить, что недостаток вышеуказанных продуктов и витаминов может стать причиной снижения ферментов антиоксидантной защиты организма. Это дало нам основание к назначению этих витаминов на фоне и особенно каталазы. Целый ряд патогенетических факторов создают порочный круг к развитию не только гемической, но и тканевой гипоксии вызывая морфо-структурные нарушения в миокарде. К сказанному следует добавить, что анемическая кардиомиопатия также может быть обусловлена выработкой большого количества провоспалительного генеза цитокинов. Это происходит в результате активации симпато-адреналовой системы. В конечном итоге вышеуказанные процессы способствуют усилению фиброзных процессов в кардиомиоцитах, образованию коллагена [Затонский С. А.].



Большинство авторов получили интересные исследования о процессах переокисления при анемических состояниях, которые аналогично нашим исследованиям выявили массивное накопление токсических продуктов ПОЛ на фоне снижения АЗ. Однако большинство авторов находят такое состояния начиная на средней степени тяжести анемии, тогда как наши исследования регистрируют данные изменения при тяжёлых формах анемии. Все авторы сводятся к мнению, что на фоне значительных перегрузок при анемии давлением и объёмом происходит неравномерное перераспределение нагрузки на кардиомиоциты с последующим разрушением клеточных мембран. Как следствие создаются благоприятные условия к формированию анемического сердца как со стороны анемического и синдрома, так и со стороны формирования патологии клеточных мембран, что усугубляет формирование патологии сердечно-сосудистой системы [Окуневич И.В. Смирнова Е.В.].

Электрокардиографическое обследование сердечно-сосудистой системы позволило нам выявить наиболее частые отклонения в виде синусовой тахикардии, которая регистрировалась у 52 (43,3%) пациентов из общего числа обследованных пациентов (120 пациентов) и напротив состояние брадикардии регистрировалось с меньшей частотой 9 (7,5%) пациентов. В клинической картине наших пациентов мы часто регистрируем наличие синусовой тахикардии, которая по всей вероятности также является следствием гипоксии и формирования гиперкинетического кровообращения.

Артериальная гипертензия была отмечена у 38 (31,6%) пациентов, тогда как гипотонические состояния только у 13 (10,8%) пациентов. На записях ЭКГ нередко регистрировались отклонения, указывающие на нарушения процессов реполяризации миокарда. Наиболее часто регистрировались изменения по типу снижения вольтажа зубцов во всех отведениях и депрессивные явления в грудных отведениях V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> и I-ом. Такая картина регистрировалась на ЭКГ у 17(14,2%) больных. Признак указывающий на гипертрофию миокарда левого желудочка был выявлен в 14 (11,7%) случаев.

Результат инструментального обследования пациентов со стороны сердца показал, что длительность анемии более одного года сопровождается появлением синусовой тахикардии, экстрасистолии и нарушением реполяризации миокарда. Практический опыт наблюдения указывает, что при отсутствии клинических проявлений и минимальном сроке заболевания данные симптомы могут присутствовать. Основываясь на результатах собственных исследований мы можем говорить, что начальным патогенетическим фактором патологии сердца при анемии является перегрузка сердечной мышцы объёмом на фоне повышенного выброса катехоламинов и ремоделированием. В свою очередь ремоделирование ведёт к нарушению процессов реполяризации и нарушению ритма сердца по типу экстрасистолии. Более усугубляющим фактором является гемическая гипоксия, которая повышает уровень углекислоты в повышении процессов липопероксидации. Неизбежно возникающие дистрофические процессы в организме не оставляют без внимания миокард. Такого рода невоспалительная дистрофия миокарда находит отрицательное воздействие на миокард с формированием патологии.

Среди основных клинических проявлений нами отмечены такие симптомы как усталость, перебои в работе в сердца, головные боли и головокружения, тяжесть в области сердца. Эти состояния зачастую врачами расцениваются как состояние вегето-сосудистой дистонии. Как показывают практические наблюдения такие состояния и патогенетические изменения могут в течение длительного времени оставаться без внимания и не беспокоить пациентов. Эти обстоятельства в свою очередь компенсируются долгое время адаптационными резервами миокарда.. Результаты ЭКГ-исследования в 12,5% случаев у пациентов позволяют выделить на депрессию сегмента ST, инверсию зубца T, увеличение интервала QT и снижении амплитуды комплекса QRS. Следовательно, мы можем говорить о формировании нарушения ритма сердца у пациентов с тяжёлыми формами анемии. Аналогичные исследования проведены рядом автором, которые

позволили установить, что увеличение QT более 450 мс является предиктором остановки сердца. Так, соглашаясь с мнениями авторов патофизиологической связью между анемическим синдромом и нарушениями ритма сердца необходимо считать недостаточную доставку кислорода и гемическую гипоксию кардиомиоцитов [В.Н. Зорина].

В данном плане можно предполагать не только гипоксическое влияние анемии на сердце, но влияние на клеточном уровне обусловленное недостатком железа, нейrogормонов и т.д. Следовательно, опосредованное влияние на деятельность сердца анемии представляет сложный патогенетический аспект в котором участвуют все нейrogормоны (адреналин, норадреналин) ранее обеспечивающие нормальное физиологическое состояние сердца. обеспечивают нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы. Помимо этого не исключается влияние катехоламинов, чему способствует анемическая гипоксия [Стуклов Н.И.].

Таким образом, анализ клинических и электрокардиографических исследований позволяет выделить синдром формирования сердечно-сосудистых расстройств при анемии. При этом отклонения и патология системы кровообращения не является окончательной патологией и как следствие формирует дальнейшее развитие и формирование более сложной патологии сердца. В этой связи нами было проведено эхокардиографическое исследование сердца для установления доклинических изменений геометрических показателей миокарда.

Аналогичные результаты были найдены и другими авторами которые на эхокардиографических исследованиях регистрировали изменения по типу утолщения перегородок [Резник Е. В.]. Нами выявлено, что с начальных стадий анемии у большинства обследуемых пациентов имеется некоторое увеличение толщины межжелудочковой перегородки, которое по сравнению с контрольными величинами были увеличены на 0,8мм (8,6%), 2,0мм (21,5%), 2,8мм (30,1%) соответственно группам исследования. Соответственно увеличению ТМЖП параллельно регистрировалось

увеличение толщины задней стенки ЛЖ, что для практического врача наводит на мысль о некоторой форме гипертрофии миокарда, что по всей вероятности вызвано перегрузкой ЛЖ.

Так, показатели увеличения ТЗС достоверно увеличивались у пациентов при средней и тяжёлой формах анемии, составляя соответственно 12,0% и 21,2% по сравнению с контрольными показателями. Так, ряд авторов считают, что такое состояние миокарда является компенсаторной реакцией сердца и является обратимым. Однако на наш взгляд эти состояния обусловлены уже гипертрофированным миокардом и обратимость процессов является спорным вопросом. К примеру подсчёт массы миокарда ЛЖ позволил установить достоверное превышение от показателей нормы в группе пациентов со средней и тяжёлой степенью анемии на 10,7% и 27,2%. Соответственно увеличению ММЛЖ регистрируется и закономерное увеличение ИММЛЖ до  $97,71 \pm 5,33$  г/м<sup>2</sup> у пациентов с выраженным анемическим синдромом при тяжёлых формах анемии.

Показатели геометрии сердца позволили также подтвердить некоторые отклонения от нормативных показателей. В основном эти изменения касались таких показателей как: КДР КСР ПЖ. Указанные изменения могут только свидетельствовать о формировании нарушения систолической функции миокарда. Этим и объясняется снижение сократительной функции. Так, показатель размера ЛП в контрольной группе составил  $33,91 \pm 1,13$  мм достигая максимальной величины в 3 группе пациентов т.е. превышая контрольные показатели на 9,7%. Линейные размеры КДР и КСР ПЖ миокарда были увеличены в сравнении с контролем. Это увеличение составило в среднем на 15,5% и 12,6% соответственно. Обращает внимание, что у некоторых пациентов 2-ой также регистрировалось такое увеличение. Вполне закономерному увеличению линейных размеров следует некоторое понижение конечных объёмных показателей ПЖ. Так, КДО и КСО ПЖ имеют статистически

значимые снижения в группе пациентов с тяжёлыми формами анемии. Напротив, аналогичные объёмные показатели ЛЖ имели тенденцию к увеличению. Линейные размеры ЛЖ не имеют существенных изменений по сравнению с контрольными показателями. На фоне всех выявленных отклонений также нами наблюдалось умеренное превышение относительной толщины стенки ЛЖ соответственно группам на 20,5%, 17,9% и 30,8%. Вычисление предсердно-желудочкового отношения у обследуемых пациентов также имеет тенденцию к повышению в сравнении с контрольными показателями на 11,1% и 17,3% соответственно 2 и 3-й группам пациентов.

Электрокардиографическими исследованиями было установлено, что 14(11,7%) обследованных из 120 имели ГМЛЖ, тогда как увеличение геометрических показателей ЛЖ было при эхокардиографическом исследовании несколько больше, составляя 21 (17,5%). Из данного числа пациентов изолированное утолщение ЗСЛЖ регистрировалась у 16 (13,3%), а сочетанные имели формы утолщения и гипертрофии ЛЖ. Обращает внимание, что гипертрофии правого желудочка и правых отделов сердца при обследовании всех пациентов выявлено не было.

Следует также отметить, что многие авторы также как в наших исследованиях регистрировали различного рода изменение геометрии сердца. В данном вопросе литературные источники и исследования расходятся только во мнении о характере изменений. Одни авторы в большей степени регистрируют концентрические формы изменения, другие гипертрофические. В данном спорном вопросе по всей вероятности идёт речь о коморбидности пациента и наличия нескольких факторов риска, индивидуальных особенностей организма и сердца [Резник Е. В. Струтынский, А. В.]..

Анализ геометрических характеристик сердца у обследованных пациентов позволяет утверждать, что у 68 (56,6%) обследованных геометрия ЛЖ не имеет отклонений от нормативных характеристик.

Патологические истораживающие отклонения геометрических показателей, указывающих на формирование сердечной недостаточности выявлены в большей степени по типу эксцентрической формы гипертрофии у 28(23,3%) больных. В 15(12,5%) случаев регистрировалась форма концентрической гипертрофия левого желудочка, а у 9(7,5%) больных выявлено концентрическое ремоделирование ЛЖ. Указанные изменения выявлены у всех обследованных пациентов с тяжёлой и длительной (более 1,5 года) формой анемии.

Результаты исследований центральной гемодинамики показали, что сократительная способность миокарда снижается в значительной степени у пациентов 3-й группы т.е. у пациентов с тяжёлой степенью анемии. Так, по нашим данным этот показатель в данной группе был понижен на 9,5% по сравнению с контрольными данными. Этот показатель в данной группе достигал до  $58,9 \pm 1,12\%$ . Динамика изменения ударного объёма имела тенденцию к повышению с увеличением степени повышения анемии. Аналогичная тенденция регистрировалась и показателю МО. Соответственно данным показателям УИ повышался параллельно с увеличением МО и УО. У большинства обследованных нами пациентов при анемии тяжёлой стадии регистрировались изменения со стороны геометрии сердца. Наиболее частыми среди них было расширение полостей сердца на фоне утолщения межжелудочковой перегородки и диастолической дисфункцией, что в конечном итоге сказывалось на ремоделировании сердца. Следовательно, метод доплерографии тканей позволяет выявить ранние нарушения со стороны геометрии сердца по типу сегментарных нарушений сокращения сердца. Это особенно важно, поскольку для практических врачей позволяет выявить нарушения до развития глобальных сократительных нарушений.

Рекомендации авторов по раннему установлению систолической и диастолической дисфункции сводятся к измерениям скорости движения сегментов сердца во время диастолы, а также показателей

изоволюметрического расслабления ЛЖ. Результаты показали, что у пациентов с тяжёлыми средними стадиями анемии регистрируется выраженное снижение скорости наполнения быстрого потока (E). Анализ результатов скорости потока артериального наполнения (A) показал его увеличение у пациентов со средней тяжестью течения анемии на 12,5% ( $P < 0,05$ ) и на 20,3% ( $P < 0,001$ ) у больных с тяжёлыми формами анемии. Так, отношение показателя E/A у пациентов с различными степенями анемий имела закономерность к снижению по мере увеличения степени тяжести анемического синдрома. Общее количество пациентов с нарушением диастолической дисфункции миокарда составило 43,2%, из числа которых большая часть имела нарушения и со стороны изоволюметрического расслабления. Показатель времени изоволюметрического расслабления левого желудочка увеличивался соответственно группам обследования на 10,5% и 23,2% по сравнению с контрольными величинами.

Общее количество пациентов с нарушением диастолической дисфункции миокарда составило 43,2%, из числа которых большая часть имела нарушения и со стороны изоволюметрического расслабления. Показатель времени изоволюметрического расслабления левого желудочка увеличивался соответственно группам обследования на 10,5% и 23,2% по сравнению с контрольными величинами.

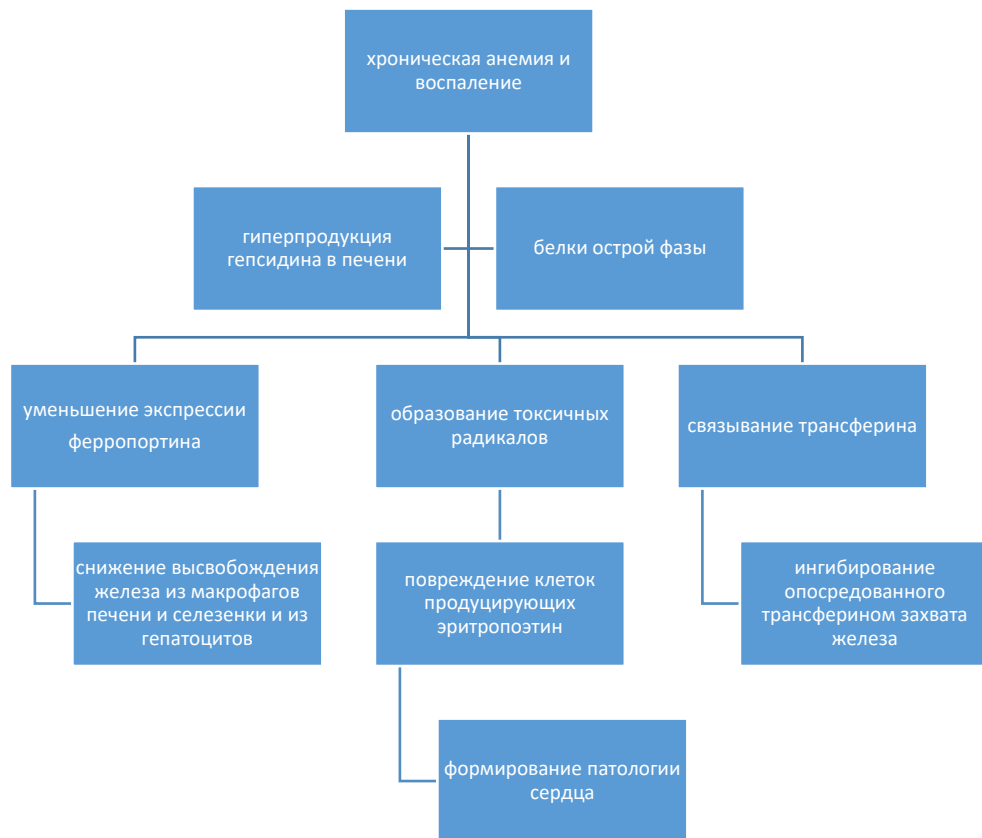
Следовательно, в наших исследованиях метод тканевой доплерографии с трёхмерным изображением позволил оценить степень нарушений сегментарных отделов миокарда. Нами замечены процессы ремодуляции миокарда с нарушениями в сокращении в различных сегментах миокарда и нарушения диастолической функции миокарда. Кроме того, у наших пациентов выявлены признаки расширения полостей сердца с формированием ГМЛЖ. На основании данного метода одним из первых и ранних нарушений мы можем назвать снижение сократительной функции миокарда, расширение МЖП.

По вопросам терапии все авторы сводятся к единому мнению о целесообразности внутривенного лечения препаратами железа пациентов с тяжёлыми формами анемии. Так, лечение карбоксимальтозатом железа в современной практике врача является наиболее эффективным по данным ряда авторов [Виноградова М.А, Бухарин О.В.].

Сочетанное поражение сердца с анемии неизбежно ставит вопрос о коморбидности состояний и вызывает сложности в терапии, что вызывает ряд спорных аспектов в лечении трансфузионной терапией. В данном аспекте неоспорима роль гепсидина как вещества и гормонов взаимодействующего с ферропортином. Последнее соединение обеспечивает транспорт железа из печени [Вялов С.С.]. В данном плане наши исследования не выявляют особенностей поражения печени, но патология кишечника и почек в республике встречается наиболее часто. При патологическом состоянии этих органов происходит усиление эритропоэза при недостаточном уровне эритропоэтина, тогда как скорость мобилизации ионов железа также недостаточна. В наших исследованиях назначался комплекс из феринжекта, витаминов В6 и В12, а также антиоксидант (селен) с метаболической терапией. Обоснованием для применения железа карбоксимальтозат было то, что это современный внутривенный препарат железа и он не вызывает реакции аллергические реакции, которые мы ранее регистрировали у пациентов. Фармакологической особенностью препарата является его медленное освобождение, что снижает риск токсических осложнений. На фоне терапии улучшились клинико-лабораторные показатели обмена железа, хотя у многих пациентов не достигали нормативных величин. Большинство авторов также считают, что при длительной анемии и наличия хронических заболеваний показатели обмена могут не достигать контрольных показателей даже в 3-4 месячный период лечения. Трёхмерное эхокардиографическое обследование миокарда через 3 месяца антианемической терапии в комплексе с метаболическими сердечными препаратами и антиоксидантами способствовало улучшению показателей со стороны насосной функции сердца



и показателей центральной гемодинамики. Общее состояние пациентов также имела выраженные клинические улучшения. Побочных эффектов со стороны применения комплексной терапии у пациентов не регистрировались. В большей степени у наших пациентов с тяжёлой анемией и выраженной кардиомиопатией с клиническими признаками ХСН (низкой фракцией ЛЖ) регистрировалось улучшение систолической функции миокарда, тенденцией улучшения показателей деформации, а также показателя указывающего на улучшение как систолической, так и диастолической функции- Twist и Torsion. Эти показатели в практической кардиологии представляют ценность поскольку их значимость показывает степень скручивания миокарда ЛЖ и соответственно степень накопления кинетической энергии. Диастола характеризует раскручивание миокарда именно с той энергией насколько был он скручен во время систолы и тем большей степень его скручивания, то тем большей создаётся эффект отрицательной полости, что улучшает показатель диастолической функции миокарда [Захидова К.Х.]. Вполне понятно, что исследуемые показатели миокардиальной функции во многом зависят от состояния преднагрузки и постнагрузки на миокард т.е. общем состоянии сердечной-сосудистой системы и артериального давления. Также эти показатели переменны от состояния клеточного (митохондриального) миокарда т.е. ишемические процессы могут отражаться на глобальной функции миокарда. В этом плане нами были выбраны пациенты не имеющие декомпенсированного состояния по артериальному давлению и ишемические процессы (даже после стентирования). Полученные нами результаты ещё раз показывают важность уровня железа поскольку микроэлемент является составляющей частью биохимических реакций в кардиомиоцитах. Как правило его снижение по заключению наших исследований, в первую очередь страдает функционально активные клетки в миокарде, скелетных мышцах и внутренние органы.



**Рисунок 5.8.- Этапы формирования анемической кардиомиопатии**

## Выводы

1. Длительное (более года) течение тяжёлой железодефицитной анемии на фоне снижения общего гемоглобина и эритроцитов в 87,0% случаев сопровождается формированием кардиомиопатии, а начальными клиническими признаками являются одышка, тахикардия, немотивированная усталость [2-А, 4-А, 7-А].
2. При средней степени тяжести железодефицитной анемии анемическая кардиомиопатия характеризуется сегментарной диастолической дисфункцией ЛЖ, формированием гиперкинетического типа центральной гемодинамики, а при тяжёлой степени анемии формируется глобальная диастолическая дисфункция правого и левого желудочков, ГМЛЖ и выраженным утолщением межжелудочковой перегородки [2-А, 5-А, 6-А].
3. Хроническая железодефицитная анемия способствует нарушению обмена липидов по типу дислипидотеидемии и увеличением концентрации гомоцистеина. Процесс перекисного окисления липидов характеризуется избыточным перекислением липидов с накоплением токсических продуктов (малонового диальдегида) с последующим угнетением ферментов антиоксидантной защиты, что усугубляет формирование патологии сердца [1- А, 4-А].
4. Применение в комплексной терапии анемической кардиомиопатии карбоксимальтозата и селенсодержащих антиоксидантов («Селен-актив»), витамина В<sub>12</sub> и метаболического препарата («Милдронат») является патогенетически обоснованным и способствует улучшению клинико-гематологической симптоматики, морфофункциональных параметров миокарда и глобальной сократимости миокарда и повышения ферментов антирадикальной защиты [3-А, 8-А, 9-А].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов исследования**

- Метод миокардиальной доплерэхокардиографии позволяет выявить ранние доклинические изменения глобальной сократимости миокарда и диастолическую дисфункцию миокарда у пациентов со средне-тяжёлыми формами анемии, что диктует необходимость применения данного метода исследования для пациентов с ЖДА.
- Изменение эхокардиографических показателей в виде утолщения межжелудочковой перегородки, повышения массы миокарда левого желудочка следует расценивать как ранние предикторы риска формирования кардиомиопатии у пациентов с анемией.
- Для выявления ранних критериев анемической кардиомиопатии у пациентов с хронической железодефицитной анемией целесообразно проведение исследований перекисного окисления липидов, а также уровня гомоцистеина. Повышение уровня токсических радикалов и гомоцистеина следует расценивать как как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Комплексная терапия тяжёлой степени анемии карбосоксимальтозатом через 2 недели способствует стабилизации количества эритроцитов (до  $4,65 \times 10^{12}/л$ ), уровня гемоглобина (до 110 г/л), гематокрита (34,5), сывороточного железа (до 9,2 мкмоль/л), ферритина (143 мкг/л), что даёт возможность его эффективного безопасного применения как метода лечения для пациентов с ЖДА.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

#### **Статьи в рецензируемых журналах:**

1-А Эмомзода И.Х. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма в формировании анемической кардиомиопатии [текст] / И.Х. Эмомзода, Ш.Ф. Одинаев, М.Э. Раджабзода, Р.А. Турсунов // Симург. – 2023. - Т.ХХ, №4. - С. 76-81

2-А Эмомзода И.Х. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с анемическим синдромом [Текст] / И.Х. Эмомзода, Ш.Ф. Одинаев, М.Э. Раджабзода, Х.Т. Файзуллоев, Р.А. Турсунов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т.ХХІІ, №4. – С. 107-112

3-А Эмомзода И.Х. Эффективность антианемической терапии у пациентов с тяжёлой формой железодефицитной анемией [Текст] / И.Х. Эмомзода, Ш.Ф. Одинаев, М.Э. Раджабзода, Р.А. Турсунов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2023. - Т.IV, №359. – С. 109-116

4-А Эмомзода И.Х. Оценка риска развития патологии сердца, липидного обмена и гомоцистеина у пациентов с анемическим синдромом [Текст] / М.Э. Раджабзода, И.Х. Эмомзода, Ш.Ф. Одинаев, Р.А. Турсунов // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2023. - Т.IV, №4. – С. 48-54

5-А Эмомзода И.Х. Некоторые аспекты этиопатогенеза формирования анемической кардиомиопатии [Текст] / И.Х. Эмомзода // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2023. - Т.IV, №2. – С. 34-46

6-А Эмомзода И. Ҳ. Каскади ташаккулёбии дили камхун ҳангоми камхунии диабетии нефрогенӣ [Матн] / Х. С. Ғаниев, О. А. Замунов, Ш. Ф. Одинаев, Э. Ҳ. Имомзода // «Авҷи Зухал» - 2024. – № 2.- С. 19-27.

### **Тезисы и статьи в сборниках конференций и съездов**

7-А Эмомзода И.Х. Показатели структуры миокарда у пациентов с хронической железодефицитной анемией [Текст] / Ш.Ф. Одинаев, И.Х. Эмомзода, С.С. Джалилов // Материалы научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан. – Душанбе, 2021. - Т. II. – С. 615-616.

8-А Эмомзода И.Х. Диагностика сократимости сердца в острейшем периоде инфаркта миокарда и кардиальном Х-синдроме [Текст] / И.М.

Навджуванов, И.Х. Эмомзода, Н. Гайратова, Ш.Ф. Одинаев // Кардиология Узбекистана – 2023. - №3. (69). – С. 59.

9-А Эмомзода И.Х. Формирование анемического сердца у пациентов с хронической железодефицитной анемией [Текст] / Н.З. Зоидбоева, И. Навджуванов Ш.Ф. Одинаев // Материалы научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Инновации в медицине: от науки к практике»,.- Душанбе, 2023.- С 506-507.

## Список литературы

1. Амосова Е. Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией / Е. Н. Амосова, Л. Л. Сидорова, В. Н. Царалунга // Сердце и сосуды. - 2017. - № 3. - С. 71-80.
2. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н. Т. Ватутин, Г. Г. Тарандин, И. В. Канишева, В. В. Венжега // Кардиология. - 2019. - Т. 59, № Б4. - С. 4-20.
3. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) / В. Т. Сахин, Е. Р. Маджанова, Е. В. Крюков [и др.] // Онкогематология. - 2018. - Т. 13, № 1. - С. 45-53.
4. Бабенкова И.В. Определение антиоксидантной активности плазмы крови в экспериментальных и клинических исследованиях. / И.В. Бабенкова, Е.А. Буравлев, К.В. Буравлева, Ю.О. Теселкин // Евразийский Союз Ученых. -2015. - №13. - С. 4-10.
5. Баранов А.П. Особенности вегетативной дисфункции активности системы провоспалительных цитокинов и состояния окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами /А.П. Баранов, А.В. Струтынский, Л.Ф. Панченко и др. // Патогенез. - 2016. - Т. 14. - №2. - С. 66-70.
6. Беленков Ю.Н. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилогорская и др. // Кардиол серд.-сосуд хир. - 2009. - №1. - С. 4-9.
7. Берёзкин А.С. Окислительный стресс у пациентов с алкогольным делирием. / А.С. Берёзкин, Н.В. Говорин // Социальная и клиническая психиатрия. -2018. - №4 (28). - С. 26-30.
8. Блиндарь В. Н. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина,

- прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин) / В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина, И. И. Матвеева // Медицинский алфавит. - 2015. - Т. 2, № 8. - С. 16-19.
9. Богданов А.Н. Анемии в пожилом и старческом возрасте /А.Н. Богданов, С.Г. Щербак // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.-2018.-№ 10(2).- С. 19–26.
  10. Боголепова А.Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. / А.Н. Боголепова //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. - Т. 120 (8). - С. 1-7.
  11. Бухарин О.В. Антигемоглобиновая активность бактерий при взаимодействии с эритроцитами и её роль в патогенезе анемии /О.В. Бухарин, Б.Я. Ясвяцов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 2011.- №4.- С. 25–29.
  12. Быкова О. В. Ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью: акцент на анемический синдром / О. В. Быкова, Н. В. Орлова, М. В. Соловьева // Справочник поликлинического врача. - 2018. - № 1. - С. 18-21.
  13. Виноградова М.А. Карбоксимальтозат железа в лечении анемии в акушерско-гинекологической практике /М.А. Виноградова //Клиническая фармакология и терапия.-2014.-№ 23(4).- С36-44.
  14. Вялов С. С. Эффективность и безопасность липосомального железа в лечении анемии после резекции желудка или кишечника / С. С. Вялов // Клиническая фармакология и терапия. - 2016. - Т. 25, № 4. - С. 42-46.
  15. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте / Н. И. Соломахина, Е. С. Находнова, Е. П. Гитель [и др.] // Кардиология. - 2018. - Т. 58, № S2. - С. 4-11.
  16. Горшунова Н.К. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и



хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста /Н.К. Горшунова, Н.В. Медведев // Артериальная гипертензия. - 2017. - Т. 23. - №2. - С.112-121.

17. Гржибовский А.М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ STATISTICA и SPSS /А.М. Гржибовский // Наука и здравоохранение.-2016.-№ 1.- С. 7–23.
18. Гукасов В. М. Клеточные механизмы развития атеросклероза /В.М. Гукасов, М.М. Расулов // Медицина и высокие технологии.-2014.- Т. 3.- С. 19-25.
19. *Гуркина А.А. Коррекция анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, анализ эффективности /А.А. Гуркина, Н.И. Стуклов // Терапия.- 2023.-№ 9(3S).- С. 143.*
20. Дворецкий Л.И. Ожирение и железодефицит. еще одна коморбидность? /Л.И. Дворецкий, О.В. Ивлева //Архив внутренней медицины.-2015.-№(5).- С. 9-16.
21. Зарудский А.А. Прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. / А.А. Зарудский, А.С. Воробьева, Е.А. Яценко, Е.А. Перуцкая, Д.Н. Перуцкий, В.И. Фетисова. // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - №4. - С. 21-26.
22. Затонский С. А. Патогенетическое значение цитокинов при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и влияние кардиоваскулярной терапии на иммунологические показатели /С. А. Затонский, А. А. Кастанян // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 6. – С. 19-23.
23. Захидова К. Х. Анемия при хронической сердечной недостаточности: нерешенные проблемы лечения / К. Х. Захидова, Ф. А. Кулиев // Свгт медицины та биологп. - 2013. - Т. 9, № 3, ч. 1. - С. 107-112.

24. Захидова К. Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью / К. Х. Захидова // Кардиология. - 2018. - Т. 58, № 1. - С. 25-31.
25. Зубрихина Г.Н. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях /Г.Н. Зубрихина //Клиническая лабораторная диагностика.-2016.- № 61(3).- С. 144–150.
26. Иванов А.В. Критические состояния как логическая и закономерная цепь событий в нарушении метаболизма железа (обобщение экспериментальных исследований) /А.В. Иванов// Биомедицинская химия.- 2013.- №59(6).- С. 700–70
27. Капустин Р.В. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, А.В. Тиселько // Сахарный диабет. - 2017. -Т. 20, № 6. - С. 461-471.
28. Кириленко Е. А. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему / Е. А. Кириленко, В. Ф. Оношко. // Acta Biomedica Scientifica. - 2017. - Т. 2, № 2. - С. 114.
29. Клинические ассоциации анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью /Р. Раджеш, А. Гаскина С. Виллевалде, Ж. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. - 2018. - Т. 27, № 4. - С. 12-16.
30. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. - 2018. - Т. 58, № Б6. - С.1-164.
31. Кобалава Ж.Д. Влияние терапии внутривенным карбоксимальтозатом железа на динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса /Ж.Д. Кобалова, А.Ф. Сафарова //Российский кардиологический журнал.-2023.- №28(1).- С.10-53.

32. Ланкин В.З. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета /В.З. Ланкин, А.К. Тихазе // Кардиология. - 2016. - Т. 56, № 12. - С. 97-105.
33. Ларина В. Н. Анемия в практике врача-терапевта: новый взгляд на старую проблему / В. Н. Ларина // Российский медицинский журнал. - 2019. - Т. 27, № 12. - С. 44-50.
34. Ларина В.Н. Анемический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью /В. Н. Ларина, Б. Я. Барт, Э. Л. Балабанова // Российский кардиологический журнал. - 2010. - Т. 15, № 3. - С. 34-40.
35. Метаболизм железа и гепсидина у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии /Е. С. Лапина, М. М. Батюшин, К. С. Гуржиева, Е. С. Нассер эль Дин // Нефрология. - 2015. - Т. 19, № 5. - С. 81-85.
36. Мчедlishvili Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: её специфика и практическое значение /Г.И. Мчедшвили //Тромбоз, гемостаз и реология. 2002.- №4(12).- Р. 18–24.
37. Насонов Е. В. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е. В. Насонов, М. С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. - 2016. - Т. 54, № 1. - С. 60-77.
38. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шилова, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 816 с.
39. Обмен железа, железodefицитная анемия и кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого и старческого возраста / А. Н. Богданов, С. Г. Щербак, Д. Павлович, Е. В. Ломоносова // Вестник СЗГМУ им. И. И. Мечникова. - 2017. - Т. 9, № 4. - С. 46-52.
40. Окуневич И.В. Антиоксиданты: эффективность природных и синтетических соединений в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний /И.В. Окуневич, Н.С. Сапронов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2004. - №3 (3). - С. 2-17.
41. Орлов Ю.П. Роль ионов железа в нарушении микроциркуляции и реологических свойств крови при ишемии/реперфузии в эксперименте

- /Ю.П. Орлов, В.Н. Лукич// Вестник анестезиологии и реаниматологии.- 2012.- №9(3) С. 51-54.
42. Особенности показателей обмена железа (гепсидина, ферритина, HIF) при смешанных анемиях / Л. М. Мещерякова, А. А. Левина, М. М. Цыбульская [и др.] // Тенденции развития науки и образования. - 2017. -№ 27, ч. 1. - С. 21-26.
43. Панахова Д.З. Анемия хронических заболеваний /Д.З. Панахова // Вестник гематологии.-2017.- Т. XIII (1).- С.33-39
44. Перфилова В.Н. Влияние ингибиторов NHE-1 зонипорида и ВМА-1321 на уровень продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы в митохондриях сердца животных с хронической сердечной недостаточностью. / В.Н. Перфилова, Н.А. Гурова, Т.А. Попова и др. // Вестник ВолгГМУ. - 2019. - №3 (71). - С. 62-65.
45. Попова А.С. Антиоксидантные системы защиты организмов и биотехнологические пути коррекции их нарушений в условиях Севера /А.С. Попова, Г.Е. Миронова, С.С. Кузьмина и др. - Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. - 128 с.
46. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью /Л. Ю. Милованова, А. Ю. Николаев, Т. А. Козлова [и др.] // Нефрология и диализ. - 2004. - № 1. - С. 54-57.
47. Проскурнина Е.В. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови. / Е.В. Проскурнина: дис.... док. мед. наук: 14.03.10. - Москва, 2018. - 221 с.
48. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда /В. Н. Зорина, К. П. Белоконева, Н. А. Бичан [и др.]// Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 1. - С. 28-30.

49. Резник Е. В. Эхокардиография в практике кардиолога / Е. В. Резник, Г. Е. Гендлин, Г. И. Сторожаков. - М. : Практика, 2013. - 212 с.
50. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции /О.А. Рукавицын // Онкогематология.-2016.- Т.11(1).- С.37-46.
51. Рыжкова А. И. Десалирированные липопротеины низкой плотности в крови человека /А.И. Рыжкова, В.П. Крагодин //Клиническая медицина.- 2017.-Т.95. № 3.- С. 216-221.
52. Рындина Н. Г. Почечная дисфункция и особенности метаболизма железа у больных с хронической сердечной недостаточностью различного функционального класса с анемией и хронической болезнью почек /Н. Г. Рындина // Международный медицинский журнал. - 2013. - Т. 19, № 1. - С. 50-52.
53. Сидерал форте - первый опыт патогенетической терапии анемий при воспалительных заболеваниях кишечника / Н. И. Стуклов, И. Г. Басиладзе, А. В. Пивник [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. -2016. - № 4. - С. 21-30.
54. Смирнова Е.В. Роль нарушения оксидативного статуса у больных системной красной волчанкой в развитии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний /Е.В. Смирнова: дис.. канд. мед. наук: 14.01.04. - Москва, 2018. - 101 с.
55. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью /Ю.В. Мареев и др// Кардиология.- 2021.- №61(4).- С. 73-78.
56. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции / В. Ю. Мареев, С. Р. Гиляревский, Ю. В. Мареев [и др.] // Кардиология. - 2020. - Т. 60, № 1. - С. 99-106.

57. Соломахина Н. И. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте /Н. И. Соломахина, Е. С. Находнова, Ю. Н. Беленков // Кардиология. -2018. - Т. 58, № S8. - С. 58-64.
58. Степин А.В. Заместительная терапия внутривенными препаратами железа в кардиохирургии /А.В.Степин //Гематология и трансфузиология.- 2023.- №68(2).- С. 229-240.
59. Струтынский А. В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация : учебное пособие / А. В. Струтынский. - М. : МЕДпресс-информ, 2019. - 208 с.
60. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью / Н. И. Стуклов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2017. - Т. 13, № 5. - С. 651-660.
61. Стуклов Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения / Н. И. Стуклов // Клиническая медицина. - 2016. - Т. 94, № 6. - С. 410-418.
62. Суржикова Г.С. Гепсидин-25: новые возможности в диагностике железодефицитных анемий и анемий хронических заболеваний /Г. С. Суржикова, С. А. Ключкова-Абельянц // Клиническая лабораторная диагностика. - 2017. - Т. 62, № 7. - С. 414-417.
63. Сухоруков В. Н. Атерогенные модификации липопротеинов низкой плотности /В.Н. Сухоруков, В.П. Орехов // Биомедицинская химия.-2016.- Т. 62. № 4.- С. 391-402.
64. Тихомиров А. Л. Проблема железодефицитной анемии у женщин: пути решения / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания // РМЖ. Мать и дитя. - 2020. - Т. 3, № 1. - С. 44-50.
65. Ткаченко Е. И. Анемия при хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью: патогенетические аспекты /Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, Н. Н. Боровков // Клиническая медицина. - 2019. - Т. 97, № 10. -С. 657-666.

66. Ткаченко Е. И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции /Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова // Доктор. Ру. - 2019. - № 2. - С. 31-36.
67. Фадеев Г.А. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза /Г.А. Фадеев // Вестник современной клинической медицины.-2020. -Т. 13. № 6.- С. 62-67.
68. Хруцкая М.С. Клинико-патогенетические аспекты анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью /М.С. Хруцкая // Медицинский журнал. - 2014. - № 3 - С. 134-138.
69. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью /Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, Н. Н. Боровков // Клиническая медицина. - 2020. - Т. 98, № 2. - С. 122-129.
70. Шаповалова Е.М. Связь гемостатических сдвигов и антиоксидантных свойств витамина Е / Е.М. Шаповалова, А.В. Шидин, Н.С. Бессонова // Наука сегодня: факты, тенденции, прогнозы: материалы международной научно-практической конференции: в 2-х частях. Научный центр «Диспут». 22.06.2016 г. - Вологда, 2016. - С. 24-26.
71. Шаповалова Е.М. Характер влияния токоферола на систему гемостаза /Е.М. Шаповалова, Н.С. Бессонова, А.В. Шидин // Современные тенденции развития науки и технологий. - 2016. - № 4-1. - С. 119-122.
72. Шаповалова Е.М. Эффекты отсутствия и дефицита витаминов А, Е и В<sub>12</sub> на липидпероксидацию и гемостаз / Е.М. Шаповалова, Н.С. Бессонова, А.В. Шидин // Научный медицинский вестник. - 2016. - Т. 5, № 3. - С. 56-63.
73. Шевченко О.Р. Гипергомоцистеинемия /О.Р. Шевченко //Лаборатория.- 2002.-№ 1.- С. 3–7.
74. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз и гемореология-200.-№4.- С. 26–29.

75. Шидловский А.С. Варианты механизмов изменения активности трансаминаз: клиническая интерпретация /А.С. Шидловский //Вестник интенсивной терапии.- 2015.- №1.- С. 22–32.
76. Шогенова М.Х. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе / М.Х. Шогенова, Р.А. Жетишева, Ю.В. Доценко // Атеросклероз и дислипидемии.-2015.- № 1, Т. 2.- С. 17-21.
77. Юдин Г.В. Анемия как фактор риска дисфункции внутренних органов у больных, оперируемых по поводу приобретенных пороков сердца /Г.В. Юдин, М.М. Рыбка// Кардиология. 2021.- №61(4).- С. 140-144.
78. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. Voors, S. D. Anker [et al.] // European heart journal. - 2016. - Vol. 37, № 27. - P. 2129-2200.
79. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia / S. Vadhan-Raj, R. Abonour, J. Goldman [et al.] // Journal of hematology and oncology : electronic journal. - 2017. - Vol. 10, № 73.- P. 1-12. –
80. A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin / A. Kim, E. Fung, S. Parikh [et al.] // Blood. - 2014. - Vol. 123, № 8. - P. 1129-1136.
81. Abbaspour N., Hurrell R., Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. J. Res. Med. Sci. 2014; 19(2): 164–174
82. Absolute iron deficiency without anaemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity / J. Pozzo, P. Fournier, C. Delmas [et al.] // Archives of cardiovascular diseases. - 2017. - Vol. 110, № 2. -P. 99-105.



83. Anand I. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies / I. Anand, P. Gupta // *Circulation*. - 2018. - Vol. 138, № 1. - P. 8098.
84. Androne A. S. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure /Androne A-S, Katz SD, Lund L.// *Circulation*.-2003.-№107(2).- P. 226–9.
85. Anemia and left ventricular hypertrophy with renal function decline and cardiovascular events in chronic kidney disease / J. M. Chang, S. C. Chen, J. C. Huang [et al.] // *The American journal of the medical scientist*. - 2014. - Vol. 347, №2 3. - P. 183189.
86. Ang M.T., Gumbau-Brisa R. A 3-hydroxypyridin-4-one chelator iron-binding polymer with enhanced antimicrobial activity / Ang M.T., Gumbau-Brisa R.// *Medchemcomm*.-2018.- №9(7).- P. 1206–1212.
87. Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway / J. Gossmann, R. Burkhardt, S. Harder [et al.] // *Kidney international*. - 2001. - Vol. 60, № 1. - P. 83-86.
88. Anker S.D, Kirwan B.A. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis: Outcomes in iron-deficient heart failure patients / Anker S.D, Kirwan B-A.// *European Journal of Heart Failure*.-2018.-№ 20(1).- P.125–33.
89. Arezes J. Hepsidin and iron disorders: new biology and clinical approaches /J. Arezes, E. Nemeth // *International journal of laboratory hematology*. - 2015. - Vol. 37. - Suppl. 1. - P. 92-98.
90. Barber M.F., Elde N.C. Buried treasure: evolutionary perspectives on microbial iron piracy /Barber M.F., Elde N.C.// *Trends Genet*.-2015.-№31.- P. 627–36.
91. Belcher J.D. Heme degradation and vascular injury / Belcher J.D., Beckman J.D. // *International journal of laboratory hematology*. - 2018. - Vol. 39. - Suppl. 3. - P. 62-78.

92. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency / P. Ponikowski, D. van Veldhuisen, J. Comin-Colet [et al.] // *European heart journal*. -2015. - Vol. 36, № 11. - P. 657-668.
93. Biggar P. Treatment of renal anemia: erythropoiesis stimulating agents and beyond /P. Biggar, G. Kim // *Kidney reserch and clinical practice*. - 2017. - Vol. 36, № 3. - P. 209-223.
94. Biosimilar erythropoietin alpha is effective as originator epoietin-a plus liposomal iron (Sideral ®) and B12 and folates in patients with refractory anemia: aretrospective real-life approach / G. Giordano, P. Mondello, R. Tambaro [et al.] // *Molicular and clinical oncology*. - 2015. - Vol. 3, № 4. - P. 781-784.
95. Brauckmann S. Lipopolysaccharide-induced hemolysis: Evidence for direct membrane interactions / Brauckmann S.// *Sci Rep*.-2016.-№6.- P. 35-50.
96. Bresgen N. Oxidative stress and the homeodynamics of iron metabolism. / N. Bresgen, P.M. Eckl // *Biomolecules*. - 2015. - №2 (5). - P. 808-847.
97. Brookhart M.A. Infection Risk with Bolus versus Maintenance Iron Supplementation in Hemodialysis Patients / Brookhart M.A.// *J. Am. Soc. Nephrol*.-2013.-№24(7).- P. 1151–1158.
98. Butt A.T. Iron Acquisition Mechanisms and Their Role in the Virulence of Burkholderia Species. *Front* /Butt A.T., Thomas M.S.// *Cell. Infect. Microbiol*.- 2017.- №7.- P. 460.
99. Cardiac remodeling in response to chronic iron deficiency: role of the erythropoietin receptor / Y. Naito, H. Sawada, M. Oboshi [et al.] // *Journal of hypertension*. - 2015. - Vol. 33, № 6. - P. 1267-1275.
100. Cardiorenal anemia syndrome and survival among heart failure patients in Tanzania: a prospective cohort study / P. Pallangyo, F. Fredrick, S. Bhalia [et al.] // *BMC Cardiovascular disorers* : electronic journal. - 2017. - Vol. 17. –
101. Effenberger-Neidnicht K., Hartmann M. Mechanisms of Hemolysis During Sepsis. *Send to Inflammation*. 2018; 41(5): 1569–1581

102. Ganz T. Iron and infection / Ganz T. // *Int. J. Hematol.*-2018.-№107(1).- P. 7-15.
103. Georgatzakou H.T. Red blood cell abnormalities and the pathogenesis of anemia in end-stage renal disease /Georgatzakou H.T., Antonelou M.H.,// *Proteomics Clin. Appl.*-2016.- №10(8).- P. 778–790.
104. Giraud B. Comparison of haemoglobin measurement methods in the operating theatre / Giraud B., Frasca D., Debaene B. // *Br. J. Anaesth.*-2013.- №111.- P. 946–54.
105. Girelli D. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights / Girelli D, Ugolini S. // *International Journal of Hematology.*- 2018.- №107(1).- P.16–30.
106. Gomes A.C. Modulation of Iron Metabolism in Response to Infection: Twists for All Tastes / Gomes A.C., Moreira A.C. // *Send to Pharmaceuticals (Basel).*- 2018.- №11(3).- P. 20-54.
107. Gozzelino R. Iron Homeostasis in Health and Disease /Gozzelino R., Arosio P//*Int. J. Mol. Sci.*-2016.- №17(1).- P.130.
108. Grote B. Anemia in Heart Failure / Grote B.// *JACC: Heart Failure.*- 2018.- №6(3).- P. 201–8.
109. Hoes M.F. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes / Hoes M.F.// *European Journal of Heart Failure.*- 2018.- №20(5).- P. 910–9.
110. Hu J. Effects of Xin-Ji-Er-Kang on heart failure induced by myocardial infarction: Role of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction. / J. Hu, P. Cheng, G.Y. Huang, et al. // *Phytomedicine.* - 2018. - №42. - P. 245-257.
111. Immenschuh S. Heme as a Target for Therapeutic Interventions / Immenschuh S., Vijayan V.// *Front. Pharmacol.*-2017.- №8.- P146.
112. Joosten E. Iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in geriatric hospitalized patients: How frequent are comorbidities as an additional

- explanation for the anemia? /Joosten E., Lioen P.// *Geriatr Gerontol.*- 2015.- №15(8).- P. 931–935.
113. Kandlur A. Oxidative Stress in Cognitive and Epigenetic Aging: A Retrospective Glance / A. Kandlur, K. Satyamoorthy, G. Gangadharan // *Frontiers in Molecular Neuroscience.* - 2020. - №13. - P. 41.
114. Kruzel M.L. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology / Kruzel M.L., Zimecki M., Actor J.K.// *Front. Immunol.*-2017.- №8.- P. 14-38.
115. Lam J.R. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency /Lam J.R., Schneider C.P.// *Gastroenterology.*-2017.- №152(4).-P. 821-829.
116. Lauterbach R. Lactoferrin -a glycoprotein of great therapeutic potentials /Lauterbach R., Kamińska E.// *Dev. Period. Med.*-2016.-№20(2).- P. 118–125
117. Li S., Fujino M. Protective role of heme oxygenase-1 in fatty liver ischemia-reperfusion injury / Li S., Fujino M., Takahara T., Li X.K. // *Med. Mol. Morphol.*-2018.- №4.-P. 45-56.
118. Litton E. Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial: A randomized trial of IV iron in critical illness / Litton E., Baker S.// *Intensive Care Med.*-2016.-№42(11).- P. 1715–1722.
119. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials/L. Brattstrom, F. Landgren, B. Israelsson [et al.] // *Br.Med. J.*- 1998.- Vol. 316.- P. 894–898.
120. Luo, S. Molecular mechanisms of endothelial NO synthase uncoupling /L. Suxin, L. Han, Q. Honghua, X. Yong // *Current Pharmaceutical Design.* - 2014.-№22 (20). - P. 3548-3553.
121. Montero D. Erythropoietin response to anaemia in heart failure /Montero D., Haider T.// *European Journal of Preventive Cardiology.*-2019.-№ 26(1).- P.7-17.
122. Murillo-Ortiz B. Impact of Oxidative Stress in Premature Aging and Iron Overload in Hemodialysis Patients /B. Murillo-Ortiz, J.R. Emiliano, W.I.

- Vázquez, et al. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. - 2016. №1.- P. 1-8.
123. Nagatomo Y. Hori M, on behalf of J-CHF Investigators. Anemia Is Associated with Blunted Response to  $\beta$ -Blocker Therapy Using Carvedilol-Insights From Japanese Chronic Heart Failure ( J-CHF) Study / Nagatomo Y. // *Circulation Journal*.- 2018.- №82(3).- P.691–8.
124. Pammi M. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants /Pammi M., Suresh G.// *Cochrane Database Syst. Rev.*-2017.-№6.- P. 34-45.
125. Pasricha S. R. Regulation of hepcidin by erythropoiesis:the story so far / Pasricha S. R. // *Annual review of nutrition*.-2016.- №36.- P. 417-434.
126. Peoples, J.N. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. / J.N. Peoples, A. Saraf, N. Ghazal, et al. // *Experimental & Molecular Medicine*. -2019. - №12 (51). - P. 1-13.
127. Plasma homocysteine in women on oral oestrogencontaining contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma/L. Brattstrom, B. Israelsson, a. Olsson [et al.] // *Scand. J. Clin.Lab. Investig.*-2001.-Vol. 52.-P. 283–287.
128. Ponikowski P. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study: Impact of i.v. ferric carboxymaltose on renal function / Ponikowski P, Filippatos G.// *European Journal of Heart Failure*.- 2015.-№17(3).- P. 329–39.
129. Pionikowski, P. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. / P. Ponikowski, B.-A. Kirwan, S.D. Anker, et al. // *Lancet (London, England)*. - 2020. - №10266 (396). - P. 1895-1904.
130. Prasad N. Therapeutic Interventions to Block Oxidative Stress-Associated Pathologies. / N. Prasad, P. Ramteke, N. Dholia, C.S. Yadav // Elsevier. - 2018. -P. 341-362.

131. Remy K.E. Haptoglobin improves shock, lung injury, and survival in canine pneumonia / Remy K.E.// JCI Insight.-2018.-№3(18).- P. 34-56.
132. Robson, A. Iron supplementation reduces re-hospitalization for heart failure. / A. Robson // Nature Reviews. Cardiology. - 2021. - №2 (18). - P. 72-73.
133. Romuk E. Malon dialdehyde and Uric Acid as Predictors of Adverse Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. / E. Romuk, C. Wojciechowska, W. Jachec, et al. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. - 2019. (2019). - P. 1-15.
134. Romuk E. Superoxide dismutase activity as a predictor of adverse outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. / E. Romuk, W. Jachec, E. Kozielska-Nowalany, et al. // Cell Stress and Chaperones. - 2019. - №3 (24). - P. 661-673.
135. Rosano M.C. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology /M.C. Rosano, B. Moura, M. Metra, et al. // European Journal of Heart Failure. - 2021. - №23. - P. 872-881.
136. Schaer D.J. Positive Iron Balance in Chronic Kidney Disease: How Much is Too Much and How to Tell? Send to Am. / Schaer D.J, Buehler P.W. //J. Nephrol.- 2018.-№47(2).- P. 72–83
137. Shah A. Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis / Shah A., Roy N.B.// Crit Care.-2016.-№20.- P. 306.
138. Siotto M. Oxidative Stress Related to Iron Metabolism in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients With Low Disability / M. Siotto, M.M. Filippi, I. Simonelli, et al. // Frontiers in Neuroscience. - 2019. - №13. - P. 86.
139. Thorburn T. Anti-inflammatory effects of a novel iron chelator, DIBI, in experimental sepsis /Thorburn T., Aali M., Kostek L. //Clin. Hemorheol. Microcirc.-2017.-№67(3–4).- P. 241–250.
140. Wienbergen H. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study / Wienbergen H,

Pfister O, Hochadel M. // *Clinical Research in Cardiology*.-2019.-№108(1).- P. 93–100.

141. Zahidova K.K. Indexes of the erythropoietin level in the blood plasma of chronic heart failure patients with anemia. *Journal of Basic and Clinical / Zahidova KK. // Physiology and Pharmacology*.-2018.-№29(1).- C. 11–7.
142. Zarychanski R. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / Zarychanski R., Turgeon A.F.// *CMAJ*.-2007.-№177(7).- P. 725–734
143. Zhang D.L. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis — an update / Zhang D.L., Ghosh M.C. // *Front. Pharmacol*.- 2014.- №5.- P. 124.