

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

УДК: 616.12-008.64: 616.155.194

ТУЛАГАНОВ ОЙБЕК КОБИЛДЖОНОВИЧ

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
В СОЧЕТАНИИ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

5A720105 - кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени магистра

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

к.м.н., доцент Нуриллаева

Наргиза Мухтархановна

Ташкент-2013

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	11
Глава 1. Обзор литературных данных.....	11
1.1. ХСН: определение, эпидемиология, этиология, патогенез	11
1.2. Роль цитокинов и эритропоэтина в развитии анемии при ХСН	18
1.3. Кардиоренальный синдром	23
1.4. Изменение структуры и функций сердца при анемии у больных ХСН.....	25
Глава 2. Материалы и методы исследования	29
2.1. Клиническая характеристика больных	29
2.2. Методы исследования.....	31
Глава 3. Результаты собственных исследований	39
3.1. Влияние анемии на толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью.....	39
3.2. Влияние анемии на морфологические параметры сердца у больных хронической сердечной недостаточностью.....	44
3.3. Влияние анемии на функциональное состояние сердца у больных хронической сердечной недостаточностью.....	50
Глава 4. Обсуждение собственных результатов	64
ВЫВОДЫ.....	69
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	71

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 6-MWT----- 6 Minute Walk Test
- DASI ----- The Duke Activity Status Index
- ESC ----- European Society of Cardiology
- MLHFQ --- Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
- NYHA----- New-York Heart Association
- V_e/a , E/A -- отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения
- V_a ----- скорость позднего диастолического наполнения
- V_{Ao} ----- скорость трансаортального потока
- V_e ----- скорость раннего диастолического наполнения
- ω -3 ПНЖК - омега 3 полиненасыщенные жирные кислоты
- АГ ----- артериальная гипертензия
- АДГ ----- антидиуретический гормон
- АХЗ ----- анемия хронических заболеваний
- БАБ ----- бета-адреноблокаторы
- БРА ----- блокаторы рецепторов ангиотензина
- ВНОК ----- всероссийское научное общество кардиологов
- ГЛЖ ----- гипертрофия левого желудочка
- ДДЛЖ ----- диастолическая дисфункция левого желудочка
- ЖДА ----- железодефицитная анемия
- ИАПФ ----- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС ----- ишемическая болезнь сердца
- ИММЛЖ - индексированная масса миокарда левого желудочка
- КГЛЖ ----- концентрическая гипертрофия левого желудочка
- КДО ----- конечно диастолический объем
- КДР ----- конечнодиастолический размер
- КРЛЖ ----- концентрическое ремоделирование левого желудочка
- КРС ----- кардиоренальный синдром
- КСО ----- конечносистолический объем
- КСР ----- конечносистолический размер

ЛЖ ----- левый желудочек
ЛП ----- левое предсердие
ММЛЖ ---- масса миокарда левого желудочка
МНУФ ---- мозговой натрийуретический фактор
МОК ----- минутный объем крови
НГЛЖ ----- нормальная геометрия левого желудочка
ОТС ----- относительная толщина стенок
ПЖ ----- правый желудочек
ПНУФ ---- предсердный натрийуретический фактор
ПП ----- правое предсердие
РААС ----- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС ----- симпатoadреналовая система
СКФ ----- скорость клубочковой фильтрации
СН ----- сердечная недостаточность
ССЗ ----- сердечнососудистые заболевания
ТЗСЛЖ ---- толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП ---- толщина межжелудочковой перегородки
ТШХ ----- тест шестиминутной ходьбой
УО ----- ударный объем
ФВЛЖ ---- фракция выброса левого желудочка
ФК ----- функциональный класс
ФНО- α ---- фактор некроза опухоли альфа
ХЗП ----- хроническое заболевание почек
ХСН ----- хроническая сердечная недостаточность
ЧСС ----- частота сердечных сокращений
ШОКС ---- шкала оценки клинического состояния
ЭГЛЖ ---- эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
ЭКГ ----- электрокардиография
ЭПО ----- эритропоэтин
ЭхоКГ----- эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из тяжелых клинических синдромов, будучи исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, определяющим их течение и прогноз. ХСН страдает почти 1,5-2% всего населения земного шара. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в США и странах Западной Европы составляет от 1,9% до 2,5% и данный показатель неуклонно растет. Еще выше распространенность ХСН в России - 8,9%. Этот показатель увеличивается с возрастом: среди популяции старше 65 лет она может достигать 6-17%.

В последнее десятилетие особое внимание специалистов привлекает проблема системных проявлений ХСН, которые обуславливают тяжесть состояния и являются предикторами неблагоприятного прогноза. К числу данных нарушений относятся нарушение функции печени, почек, гормонального статуса, активация иммунных и воспалительных агентов, развитие сердечной кахексии и анемии.

Анемия у пациентов с ХСН встречается от 14 до 79%, находится в прямой зависимости от возраста и пола пациента, тяжести функционального класса ХСН: у лиц старше 65 лет анемия встречается у 90 мужчин и у 69 женщин на 1000 населения (в молодые годы анемия значительно чаще наблюдается у женщин). В возрасте старше 85 лет она выявляется у 27-40% мужчин и 16-21% женщин. Результаты крупных исследований выявляет широкое распространение анемического синдрома среди больных ХСН: SOLVD - 18,4%, Val-HeVT – 23%, и COMET – в 15,9%, причем в течение последующих 5 лет встречаемость анемии неуклонно возрастала. Таким образом можно сделать заключение, что ХСН занимает значительное место среди всех причин, приводящих к анемии.

Как известно, анемия любой этиологии способна вызвать развитие или осложнить течение ХСН. Латентная или клинически проявляемая анемия у большинства больных с ХСН и ИБС усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию СН. Фремингемское исследование показало, что анемия является независимым фактором риска для больных ХСН, а результаты исследования SOLVD показали, что уровень гематокрита является независимым фактором смертности при ХСН. За 33 месяцев наблюдения за больными ХСН смертность составила 22, 27 и 34% для величин гематокрита 40 – 44%, 35 – 39% и менее 35% соответственно. По данным исследования историй болезни 91316 больных, госпитализированных по поводу обострения ХСН, анемия оказалась более сильным предиктором необходимости ранней повторной госпитализации, чем артериальная гипертензия или наличие ИБС с хирургической пластикой коронарных артерий.

Анемия имеет прямую связь с ухудшением структурно-функциональных показателей сердца: диастолической дисфункцией, ГЛЖ, увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), высоким легочным давлением. Клинически анемия связана с усугублением симптомов сердечной недостаточности, увеличением доз мочегонных препаратов, рефрактерной сердечной недостаточностью, сниженной смешанной сатурацией кислорода в венозной крови, и приводит к «сердечной кахексии», увеличивая число госпитализаций и регоспитализации. Малые исследования показали, что наличие и тяжесть анемии может ухудшить классификацию NYHA у пациентов с СН. Эти выводы были также подтверждены Силвербергом и колл. После коррекции анемии у 126 пациентов с исходным уровнем гемоглобина <11,5 г/дл им было отмечено значительное улучшение ФК по NYHA, увеличение ФВЛЖ, уменьшение клинических симптомов сердечной недостаточности таких как, одышка и общая слабость, и в конечном счете уменьшение числа госпитализаций. Согласно их рекомендациям большее внимание должно быть уделено на коррекцию и управление анемии. Лирман А.В. и Стренев

Ф.В. показали, что у больных с ЖДА на фоне гемической гипоксии компенсаторно увеличивается ЧСС, возрастают минутный и ударный объемы крови, а затем формируется гипертрофия левого желудочка. Кроме структурных изменений миокарда, у данной категории больных нарушается функция ЛЖ, в начале диастолическая, а при тяжелой анемии на более поздних стадиях – систолическая.

При сочетании хронической сердечной недостаточности с анемическим синдромом тяжелой степени развивается гиперкинетический тип гемодинамики, аналогично пациентам с выраженной анемией без кардиальной патологии. При повышении концентрации гемоглобина на фоне лечения происходит снижение показателей УО и ФВ за счет увеличения КСО. Исследование выявляет обратную корреляционную связь между величиной ФВ и уровнем гемоглобина. У больных ХСН и анемии легкой степени гиперкинетический тип кровообращения не развивался, а коррекция анемии достоверно не влияла на показатели гемодинамики.

Однако, в перечисленных и других исследованиях недостаточно освещена такая сторона проблемы, как гемодинамические нарушения сердца под влиянием анемии у больных ХСН. А также нет данных влияния анемии на показатели опросника Minnesota, оценивающего качество жизни больных ХСН и на индекс активности согласно опроснику DASI (The Duke Activity Status Index), позволяющего оценить функциональные возможности больных сердечной недостаточностью.

В связи с вышеизложенным, подробная оценка гемодинамических изменений при сочетании хронической сердечной недостаточности и анемии, а также влияние данных изменений на течение сердечной недостаточности, качество жизни и физическую активность больных является актуальной проблемой.

Цель исследования. Целью исследования данного проекта явилась изучение влияния анемического синдрома на структурно-функциональные параметры сердца и качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью с оценкой их функциональных возможностей.

Задачи исследования.

1. Изучить влияние анемии на толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью.
2. Изучить изменение структурных параметров сердца при хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией в зависимости от степени тяжести анемии.
3. Изучить влияние анемии на систоло-диастолическую функцию сердца при хронической сердечной недостаточности.

Научная новизна. В работе в первые изучено влияние анемического синдрома на клиническое, функциональное состояния больных хронической сердечной недостаточностью ФК II-III в стационаре и в быту. Установлено, что под влиянием анемии любой этиологии и любой степени тяжести клиническое состояние и качество жизни пациентов резко ухудшается. Состояние пациентов с ХСН, позволяющее самостоятельного обслуживания себя в быту также затрагивается в прямой зависимости от степени тяжести анемии, а уж тем более от функционального класса сердечной недостаточности. Также более подробно исследованы морфологические и функциональные изменения, происходящие в миокарде и в самой функции сердца под влиянием анемии различной степени. Выявлено, что сердечная функция, как ее систолическая, так и диастолическая составляющая нарушается, точнее существующее нарушение ухудшается под влиянием анемического синдрома.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Установлена взаимосвязь между концентрацией гемоглобина и морфологическими и функциональными показателями сердца у больных хронической

сердечной недостаточностью в сочетании с анемическим синдромом первой и второй степени тяжести. Оказалось возможным применение шкалы оценки клинического состояния, опросников Minnesota и DASI для определения клинического состояния, функционального состояния (толерантности к физической нагрузке) и качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью также и при сочетании у таких больных анемии. Полученные результаты диктуют обязательного обращения внимание врача-кардиолога на еще одну сторону проблемы хронической сердечной недостаточности как анемия, которая является весомым предиктором смертности и регоспитализации таких больных. Анемический синдром у таких больных должен непременно устраняться адекватной терапией, для того чтобы предотвращать или остановить процесс ремоделирования миокарда, предупредить ухудшение клинического течения и качества жизни, а также для достижения наилучшего эффекта от проводимой диуретической терапии при застойной сердечной недостаточности.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Наличие анемического синдрома ухудшает течение ХСН, что проявляется в укорочении дистанции ТШХ и уменьшении функциональных возможностей больных, а также ухудшает качество жизни в зависимости от степени тяжести анемии.
2. В ходе исследования наблюдалось тенденция к увеличению ИММЛЖ при ХСН в сочетании с анемией. У больных с ФКII и III в сочетании с анемией нормальная геометрия ЛЖ встречалась реже, чем у больных ХСН без анемии, а эксцентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась чаще. Также выявлена тенденция к увеличению КДР и КСР ЛЖ.
3. ФВЛЖ больных ХСН уменьшается при наличии у них анемии. Также отмечена тенденция к росту УО и МОК. У большинства больных с ФКII и почти у всех больных с ФКIII выявлена ДДЛЖ, в сочетании с

анемией чаще встречался псевдонормальный тип ДДЛЖ. Анемия приводит к увеличению таких скоростных показателей гемодинамики, как V_e , V_a , и уменьшению V_{Ao} .

Реализация результатов исследования. Результаты исследования и практические рекомендации оформлены в виде информационного письма и внедрены в практику отделениях кардиологии первой клиники Ташкентской медицинской академии, также используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней по подготовке ВОП с клинической аллергологией Ташкентской медицинской академии.

Апробация работы. Диссертация апробирована на заседании Кафедры внутренних болезней по подготовке ВОП с курсом клинической аллергологии ТМА от 12.02.2013 (протокол №7) и совместном заседании кафедр внутренних болезней по подготовке ВОП с клинической эндокринологией, факультетской и госпитальной терапии и клинической фармакологии ТМА от 24.12.2007 (протокол №6).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 тезисов. Среди публикаций имеются тезисы, опубликованные в литературе стран СНГ. Материалы доложены в научно-практической конференции студентов и молодых ученых Ташкентской Медицинской Академии в 2012г.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 79 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами, 19 диаграммами, 7 рисунками. Библиографический указатель содержит 103 отечественных и зарубежных источников.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ХСН: определение, эпидемиология, этиология, патогенез.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из тяжелых клинических синдромов, будучи исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, определяющим их течение и прогноз. Формулировка, данная в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, определяет СН, как «патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца» [15].

ХСН страдает почти 1,5-2% всего населения земного шара [82]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в США и странах Западной Европы составляет от 1,9% до 2,5% и данный показатель неуклонно растет. Еще выше распространенность ХСН в России - 8,9% [99]. Этот показатель увеличивается с возрастом: среди популяции старше 65 лет она может достигать 6-17% [97].

С социальной точки зрения ХСН является весьма серьезной проблемой. Ее значимость определяется тем фактом, что всего за 1 год в стационарах США происходит до 900 000 госпитализаций больных с диагнозом ХСН, а за 2 месяца после выписки 30% пациентов вновь оказываются на больничной койке. Прямые затраты на лечение ХСН в одних только США превышают \$ 10 млрд. в год, а по некоторым данным достигают до \$ 38 млрд. Затраты развитых стран, связанные с ХСН, составляют 2–3% всего бюджета здравоохранения; расходы на лечение больных ХСН превышают затраты на лечение инфаркта миокарда и всех онкологических заболеваний вместе взятых [82].

Опираясь на результаты многоцентровых клинических исследований CONSENSUS, SAVE, V-HeVT, SOLVD, можно сказать, что среди всех этиологических факторов, приводящих к ХСН, ишемическая болезнь сердца занимает первое место, которая регистрируется у 40-61% больных. Последние исследования, проведенные в США, показали, что наиболее частой причиной ХСН является также артериальная гипертензия в сочетании с ИБС или без нее. Euro Heart Survey Study, проведенное в 2001 году, проанализировало долю этиологических факторов ХСН: наиболее частой причиной развития данного состояния в Европе является ИБС – 60%, клапанные пороки сердца – 14%, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – 11%, артериальная гипертензия – 4% случаев.

В последнее десятилетие особое внимание специалистов привлекает проблема системных проявлений ХСН, которые обуславливают тяжесть состояния и являются предикторами неблагоприятного прогноза. К числу данных нарушений относятся нарушение функции печени, почек, гормонального статуса, активация иммунных и воспалительных агентов, развитие сердечной кахексии и анемии [76].

За долгое время были разработаны несколько основных моделей патогенеза ХСН: кардиальная, кардиоренальная, кардиоциркуляторная, нейрогуморальная, миокардиальная; также существует и современная модель [89].

Согласно первым концептуальным моделям патогенеза, таким как кардиальная (1950-е) и кардиоренальная (1960-е), основная роль в формировании ХСН принадлежала снижению сократительной способности сердца (систолическая дисфункция), а также задержке электролитов и воды в организме [81-41]. Широкое применение этой концепции повлекло за собой активное использование в клинической практике сердечных гликозидов, а затем и диуретиков для лечения застойного синдрома [81, 93, 98].

В середине 70-х гг. прошлого века наиболее популярной была кардиоциркуляторная модель [83, 41, 94]. Известно, что при возникновении дисфункции миокарда развиваются компенсаторные сдвиги гемодинамики, которые можно разделить на гетерометрические (увеличение преднагрузки, гипертрофия миокарда) и гомеометрические (повышение частоты сердечных сокращений, увеличение общего периферического сопротивления). Эти изменения гемоциркуляции, изначально направленные на повышение ударного объема и/или поддержание артериального давления при уменьшении сердечного выброса за счет механизмов Франка-Старлинга (увеличение силы и скорости сокращения при увеличении длины волокна), Боудича (увеличение силы и скорости сокращений с ростом частоты ритма сердца), Анрепа (возрастание силы сокращения сердца при увеличении постнагрузки), со временем начинают играть негативную роль (увеличение потребности миокарда в кислороде, дилатация полостей сердца с развитием относительной недостаточности клапанов и т.д.), обуславливая прогрессирование декомпенсации сердечной деятельности. С гемодинамической точки зрения сочетание снижения насосной функции миокарда и нарушений периферического кровообращения, ассоциированных с изменением пред- и постнагрузочных характеристик, является непосредственной причиной манифестации ХСН [83]. Согласно этой теории в практику лечения ХСН были введены препараты, влияющие как на центральную, так и на периферическую гемодинамику, такие как сердечные гликозиды, симпатомиметики, ингибиторы фосфодиэстеразы и периферические вазодилататоры [94, 11]. Однако многочисленные клинические исследования привели к разочарованию в инотропных стимуляторах и неоднозначной оценке эффективности и безопасности вазодилататоров при дисфункции левого желудочка [83, 94]. Стало очевидным, что прогрессирование ХСН не столь тесно связано с состоянием насосной функции сердца, как полагали ранее.

В 1980-90 гг. была создана нейрогуморальная теория патогенеза ХСН. Согласно этой теории сердечная недостаточность является результатом негативного влияния на органы-мишени длительной нейрогуморальной гиперактивации на циркуляционном и, что более важно, тканевом уровне [83, 41, 94].

По высказыванию Ольбинской Л.И. (2001) пусковым моментом в механизме нейрогуморальной активации является снижение сердечного выброса при дисфункции левого желудочка, что приводит к снижению артериального давления. Низкое артериальное давление ведет к возбуждению барорецепторов (артериальные рецепторы высокого давления и кардиопульмональные рецепторы низкого давления). В результате этого увеличивается поток импульсов в центральную нервную систему, что проявляется повышением активности симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) с приростом сердечного выброса (положительное инотропное действие катехоламинов) и улучшением кровоснабжения жизненно важных органов и скелетной мускулатуры (эффект вазоконстрикции). Подобная нейрогуморальная активация необходима в острых ситуациях, требующих повышения сердечного выброса и адекватной перфузии жизненно важных органов.

Однако при ХСН в условиях длительной гиперактивации нейрогуморальной системы происходит ряд процессов, нивелирующих положительные моменты активации данной системы, и сердце в значительной мере теряет способность активно реагировать на эндо- и экзогенные катехоламины. Повышение активности САС и РААС способствует повышению активности других нейрогормонов и медиаторов (АДГ, ФНО- α , цитокинов, эндотелинов и др.), что приводит к задержке соли и воды, к вазоконстрикции. В свою очередь, вазоконстрикция почечных сосудов еще больше увеличивает задержку соли и жидкости, что ведет к развитию отечного синдрома. В результате длительной периферической вазоконстрикции и гиперволемии увеличивается пред- и постнагрузка на сердце, что способствует прогрессированию ХСН.

В настоящее время большое значение отводится роли предсердного и мозгового натрийуретического факторов (ПНУФ и МНУФ) в патогенезе ХСН. Главным стимулом к выделению ПНУФ и МНУФ является растяжение предсердий и повышение трансмурального предсердного давления.

Основными эффектами натрийуретических пептидов являются: повышение уровня клубочковой фильтрации через увеличение в них гидростатического давления, уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальном и дистальном отделах собирательных трубочек петли Генле, увеличение кровотока в мозговом веществе почек, что особенно важно при ХСН, уменьшение выработки ренина юкстагломерулярными клетками, вазодилатация, блокада высвобождения ренина и вазопрессина, а также А-II-стимулированной секреции альдостерона. Учитывая известные эффекты системы ПНУФ, можно предположить ключевое значение этих пептидов в сохранении компенсированного состояния больных с начальными признаками ХСН.

У больных ХСН отмечается нарушение функции эндотелия сосудов. Повышенный уровень эндотелина плазмы коррелирует со степенью тяжести клинических проявлений сердечной недостаточности. Существует 2 типа эндотелинов, обладающих диаметрально противоположным действием на тонус сосудов: эндотелин А и эндотелин В, соответственно вазоконстриктор и вазодилататор. Благодаря эффекту вазоконстрикции эндотелин А способен увеличивать пред- и постнагрузку, способствуя прогрессированию сердечной недостаточности. Кроме того, эндотелины могут влиять на рост клеток, способствуя ремоделированию полости левого желудочка, и запускать программу гибели клеток.

В настоящее время нейрогуморальная модель достаточно широко признана и подтверждена результатами многочисленных исследований, в которых продемонстрировано увеличение выживаемости больных с ХСН в результате нейрогуморальной разгрузки сердца с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [83, 94, 12-74]. Успехи в примене-

нии ИАПФ способствовали появлению новых лекарственных средств: блокаторов рецепторов к ангиотензину-II 1-го субтипа (лозартан, кандесартан, вальсартан) и антагонистов рецепторов к альдостерону (альдактон, эплеренон) [78-45].

Также, несовершенство гемодинамических и нейрогуморальных механизмов компенсации нарушенной функции приводит к состоянию «кардиомиопатии потребления», которое характеризуется гипоксией гипертрофированных и электрически нестабильных кардиомиоцитов, перегруженных кальцием. При этом активно сокращающихся мышечных клеток остается все меньше (отчасти за счет гибернации, отчасти из-за апоптоза или некроза), и ХСН прогрессирует. Оказалось, что инотропная стимуляция сердца способна в таких условиях окончательно подорвать контрактильный резерв миокарда, и, наоборот, препараты с отрицательным инотропным эффектом способны защитить миокард. Таким образом, в конце XX в. было идеологически обосновано применение при ХСН блокаторов β -адренергических рецепторов, и в настоящее время доказана эффективность и безопасность бисопролола, метопролола сукцината, карведилола и небиволола (у больных старше 70 лет) [94, 36, 47].

В рамках миокардиальной модели патогенеза была обозначена необходимость дифференцировать ХСН с учетом ведущих механизмов ее развития (систолическая, диастолическая дисфункция), так как хорошо известно, что ухудшение наполнения ЛЖ нередко предшествует нарушению его систолической функции, и целый ряд факторов воздействуют преимущественно на диастолическую функцию сердца, не изменяя (по крайней мере, в самом начале) условия выброса крови [81,77-75]. Признается существование диастолической ХСН, и не вызывает сомнения, что диастолические маркеры точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и его резерв, а также надежнее других гемодинамических параметров могут быть использованы для оценки качества, эффективности терапии прогноза [81, 90-10]. В

рамках данной теории клиницистами широко используются ИАПФ, антагонисты Ca^{2+} (?), β -блокаторы. Идет поиск новых нейрогуморальных модуляторов.

И наконец, недавно была предложена новая концепция прогрессирования ХСН, в основе которой лежит представление об иммунной активации и системном воспалении как о маркерах неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска [83, 55-43]. Согласно этой концепции, неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, реализующаяся при тяжелых нарушениях микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и др.), определяющих эволюцию дисфункции ЛЖ [83, 96-17]. Все изложенные теории патогенеза показаны в таблице 1.

Таблица 1.1. Эволюция теорий патогенеза ХСН.

Период, годы	Модель патогенеза	Основные представления о патофизиологии и подходы к терапии в рамках доминирующей парадигмы
1950-1960	Кардиальная модель (систолическая)	ХСН является следствием гемодинамических расстройств, связанных со снижением сократительной способности сердца. Лечение — сердечные гликозиды
1960-1970	Кардиоренальная модель	ХСН является следствием нарушения функции сердца и почек. Лечение — сердечные гликозиды + диуретики
1970-1980	Циркуляторная модель	ХСН является следствием дисфункции сердца и периферических сосудов. Лечение — сердечные гликозиды + периферические вазодилататоры
1980-1990	Нейрогуморальная модель	ХСН является результатом негативного влияния на органы-мишени длительной нейрогормональной гиперактивации. Лечение — ИАПФ, β -блокаторы
1990-2000	Миокардиальная модель (систолюдиастолическая)	В основе ХСН лежат гемодинамические расстройства, связанные с изменениями миокарда, происходящими под влиянием нейрогормонов, и проявляющиеся ухудшением диастолических и систолических свойств. Лечение — ИАПФ, антагонисты Ca^{2+} (?), β -блокаторы.
2000- настоящее время	Современная модель	Современная концепция патогенеза ХСН аккумулирует в себе все перечисленные выше теории на основе их взаимодополнения. Расширение представлений об иммунопатологии сердечной недостаточности, роли апоптоза в утрате функционирующих кардиомиоцитов, генетических факторов в развитии систолической и диастол и ческой дисфункции сердца.

1.2. Роль цитокинов и эритропоэтина в развитии анемии при ХСН.

В мировой литературе интенсивно изучается проблема анемии при ХСН. Согласно Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), анемия диагностируется, если показатели гемоглобина составляет ниже 13 г/дл у мужчин и 12 г/дл у женщин. Если это определение будет использовано, то анемия окажется широко распространенной среди пациентов с СН. Также анемия распространена у пациентов с клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60мл/мин, увеличиваясь по мере снижения СКФ. Исследования, посвященные проблеме анемий хронических заболеваний, выявили группу риска развития данного состояния, куда входят больные с тяжелыми стадиями заболевания, женщины, пациенты старших возрастных групп, больные с сопутствующей патологией почек и сахарным диабетом [59, 4]. Y.D. Tang и S.D. Katz установили, что у таких больных анемия встречается в 30-61% случаев против 4-23% у пациентов, имеющих только несколько симптомов.

Крупное канадское исследование, посвященное эпидемиологии анемии при ХСН, включало 12 065 пациентов и показало, что в 27% случаев анемия имела характер железодефицитной, в 8% случаев была выявлена В₁₂ – зависимая анемия и в 7% – фолиеводефицитная, а в 58% – анемии хронических заболеваний [30]. ХСН занимает значительное место среди всех причин, приводящих к анемии.

Примерно такие же данные были получены в исследовании SOLVD, где распространенность анемии составляла 18,4% [19], анализе Val-HeVT – 23%, и COMET – в 15,9% случаев, причем в течение последующих 5 лет анемия наблюдалась уже у 27,5% больных [25].

Анемия у пациентов с ХСН встречается от 14 до 79%, находится в прямой зависимости от возраста и пола пациента, тяжести функционального класса ХСН: у лиц старше 65 лет анемия встречается у 90 мужчин и у 69 женщин на 1000 населения (в молодые годы анемия значительно чаще на-

блюдается у женщин). В возрасте старше 85 лет она выявляется у 27-40% мужчин и 16-21% женщин [92-49].

Данные многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что лица с ХСН – это пациенты пожилого возраста, имеющие, как правило, сопутствующие заболевания, среди которых часто отмечаются различные заболевания ЖКТ, в том числе атрофический гастрит, хронический колит, анемия различного происхождения, хроническая почечная недостаточность [32].

Как известно, анемия любой этиологии способна вызвать развитие или осложнить течение ХСН. Латентная или клинически проявляемая анемия у большинства больных с ХСН и ИБС усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию СН [22].

Фремингемское исследование показало, что анемия является независимым фактором риска для больных ХСН, а результаты исследования SOLVD показали, что уровень гематокрита является независимым фактором смертности при ХСН. За 33 месяцев наблюдения за больными ХСН смертность составила 22, 27 и 34% для величин гематокрита 40 – 44%, 35 – 39% и менее 35% соответственно. По данным исследования историй болезни 91316 больных, госпитализированных по поводу обострения ХСН, анемия оказалась более сильным предиктором необходимости ранней повторной госпитализации, чем артериальная гипертензия или наличие ИБС с хирургической пластикой коронарных артерий.

Субанализ данных исследования PRAISE, включавшего 1130 пациентов с тяжелой ХСН (ФВЛЖ < 30%, III и IVФК по NYHA), продемонстрировал влияние анемии на смертность этих пациентов. У больных с уровнем гематокрита (Ht) ниже 37,6% смертность была на 52% выше в сравнении с больными, имевшими нормальный уровень Ht (46,1-58,8%). При этом риск смерти увеличивался на 11% с каждым снижением Ht на 1% [34].

Этиология и патофизиология анемии при ХСН многофакторная. Androne и др. изучали 196 больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью и сообщили, что 37 амбулаторных больных ХСН имели анемию, в 46% случаев анемия развилась вследствие гемодилюции за счет увеличения объема плазмы, а не истинного уменьшения массы эритроцитов, и только у 54% пациентов была выявлена «истинная анемия» [5]. Другие механизмы анемии связаны с хроническими заболеваниями, потерей железа из-за антиагрегантных препаратов и антикоагулянтов, а также потерей сывороточного эритропоэтина (ЭПО) и трансферрина мочой [66, 70].

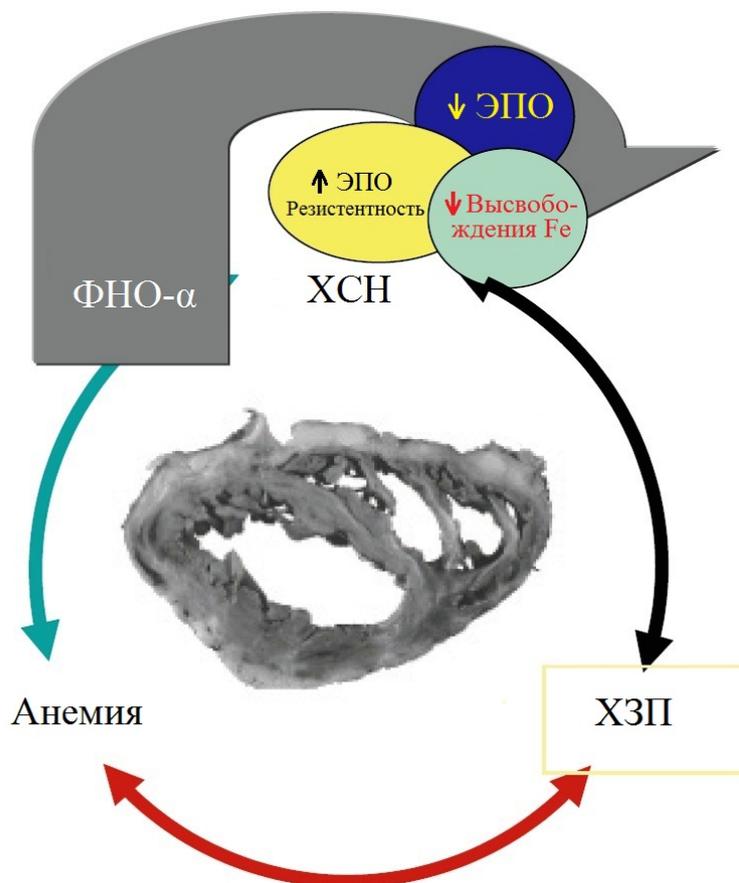
ХСН сама по себе может индуцировать продукцию медиаторов воспаления - цитокинов, таких как интерлейкины 1, 6, 18 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). У пациентов с ХСН эти медиаторы оказались повышенными.

Впервые увеличение уровня ФНО- α в крови больных с тяжелой СН обнаружили в 1990 г. В. Levine и соавт [28]. По сравнению с контрольной группой у больных ХСН были выявлены более высокие уровни ФНО- α как в периферии, так и в миокарде. ФНО- α был вовлечен в ряд патофизиологических процессов, которые считаются важными в прогрессировании хронической сердечной недостаточности [13]. Пациенты с симптомами СН IV ФК по NYHA, пациенты с сердечной кахексией и пациенты, у которых болезнь декомпенсирована отеками, имеют высокий сывороточный уровень ФНО- α . Как сообщается, эти воспалительные цитокины являются причиной анемии также *in vitro*. Цитокин-опосредованное ответное действие включает:

- развитие резистентности к эритропоэтину, вследствие чего снижается пролиферация клеток-предшественниц эритроцитов;
- увеличение концентрации гепсидина, ведущего к задержке абсорбции железа в кишечнике;
- блокаду высвобождения железа из макрофагов [20].

Тормозящее действие ФНО- α схематически показано на рисунке 1.

Рисунок 1.1. Влияние цитокинов на развитие анемии при кардиоренальном анемическом синдроме. **Сокращения:** ФНО- α – фактор некроза опухолей альфа, ЭПО – эритропоэтин, ХЗП – хроническое заболевание почек.



В ряде экспериментов была продемонстрирована способность ФНО- α отрицательно влиять на общую сократительную способность миокарда у лабораторных животных как *in vivo* [42], так и *in vitro* на моделях изолированного сердца и в культуре кардиомиоцитов [16-14]. Считается, что в основе обусловленной ФНО- α патологии миокарда при ХСН лежат такие механизмы, как отрицательный инотропный эффект, влияние на ремоделирование сердца, активация апоптоза кардиомиоцитов, нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол [33].

Показано, что при ХСН наблюдается повышенная концентрация эритропоэтина. Volpe и др. отметили, что уровень ЭПО плазмы прямо пропорционален функциональному классу сердечной недостаточности по NYHA. Они не понимали точное значение данного открытия, и это явление считали как

физиологическую реакцию организма на развивающуюся анемию и усугубляющуюся сердечную недостаточность. В нидерландском исследовании Van der Meer и его коллеги ретроспективно изучали 74 кавказских пациентов с мягкой и прогрессирующей СН. Они обнаружили, что в течение 3 лет анемия присутствовала у 24% больных, и что повышенный плазменный уровень ЭПО был связан с повышенной смертностью, независимо от уровня гемоглобина. Также они отметили, что у больных ХСН уровень ЭПО не коррелирует с уровнем гемоглобина. Это отсутствие количественных отношений в степени анемии и ЭПО плазмы, было также подтверждено наблюдением больных с различными стадиями хронических заболеваний почек (ХЗП). Очевидно, что влияние циркулирующих воспалительных цитокинов на разном уровне, в том числе продукция эритропоэтина с его эритропоэтическим действием на костный мозг, препятствует нормальной работе системы обратной связи и приводит к инверсии отношения гемоглобина на уровень ЭПО.

Необходимо отметить, что ИАПФ и аспирин, которые принимаются регулярно больными при ХСН, также приводят к развитию анемии. Исследование SOLVD показало значительно высокую распространенность анемии в группе эналаприла по сравнению с плацебо (11,3% против 7,9%). Авторы полагают, что ингибиторы АПФ подавляют клетки-предшественницы эритроидного ростка. Ангиотензин-II и ингибиторы АПФ приводят к формированию тетрапептида (N-ацетил-серил-лизил-пролина или AcсSDKP), который является эндогенным ингибитором эритропоэза. Это свойство ингибиторов АПФ используется в терапевтических целях у пациентов с полицитемией и в регулировании посттрансплантационного эритроцитоза. Анемия от длительного применения аспирина, как полагают, связана с маскированной желудочно-кишечной потерей крови. Другие факторы патогенеза анемии включают флеботомию, индукцию ферропенического состояния и резистентности к эритропоэтину, которое, как полагают, усугубляет СН.

1.3. Кардиоренальный синдром

Установлено, что при хронической сердечной недостаточности развивается так называемый «кардиоренальный синдром», одним из компонентов которого является анемия хронических заболеваний (АХЗ). Кардиоренальный синдром (КРС) – состояние, характеризующееся почечной и сердечной недостаточностью. Первично может поражаться как сердце, так и почки. Патфизиология в органном дисбалансе до сих пор остается непонятным. Полагают, что она заключается в сложном взаимодействии между структурной сердечной недостаточностью, симпатических и нейрогуморальных медиаторов, приводящих к почечной вазоконстрикции с ишемией, и соответственно ведущих к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), снижению продукции эритропоэтина почками и развитию анемии. Однако многие утверждают, что это определение является слишком упрощенным, неоднозначным и не имеет единообразия, тем самым вызывая путаницу [65, 58, 64].

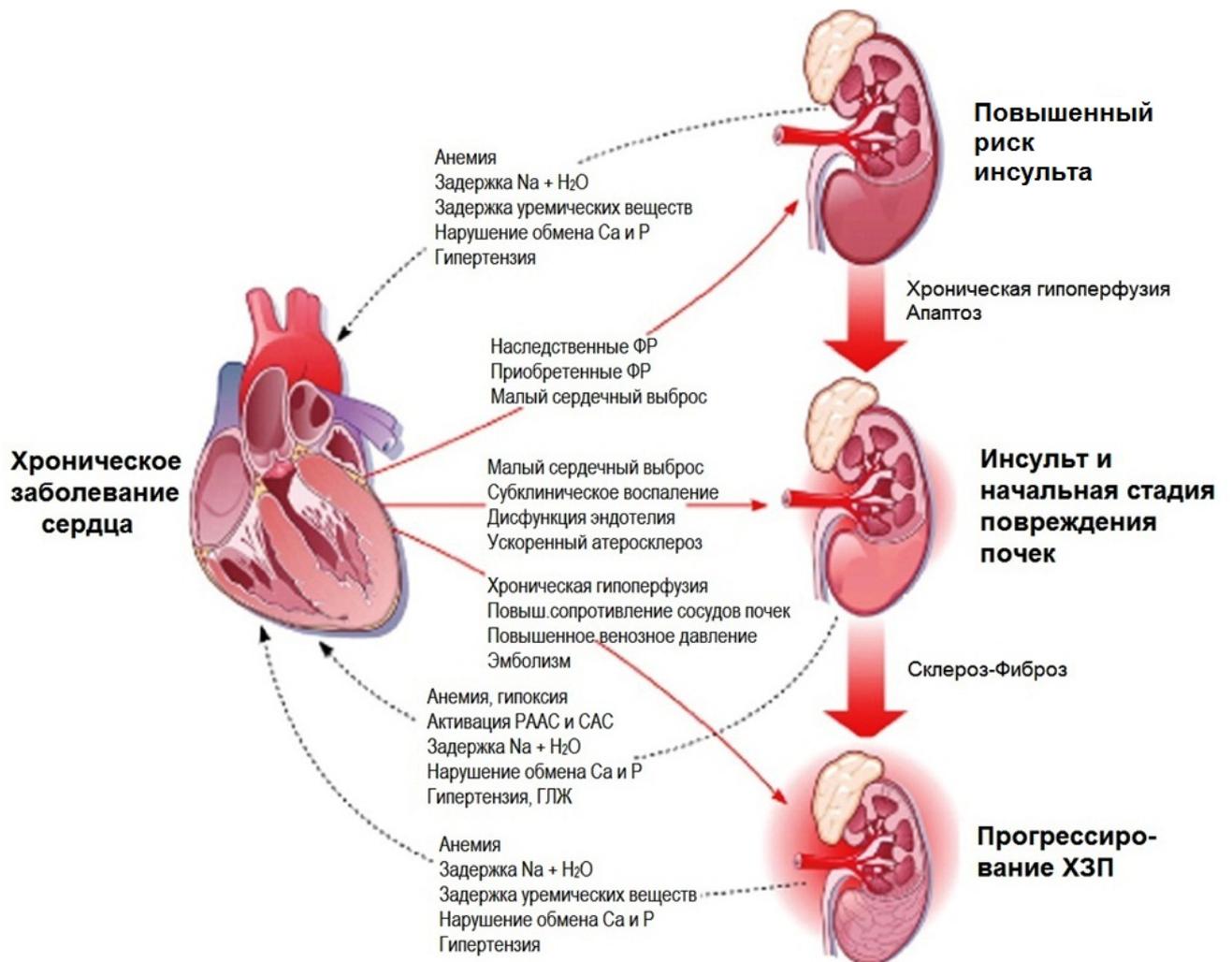
Согласно Ronco и др., связь между двумя органами двунаправленная, где один орган, будь то сердце или почки, может привести к дисфункции другого. В зависимости от первоначально пораженного органа, Ronco предложил классифицировать кардиоренальный синдром, где различают 5 его типов [50]:

- КРС 1 типа (острый КРС): характеризуется быстрым ухудшением функции сердца, что приводит к острому повреждению почек. Как считается, это самый распространенный тип КРС с худшим прогнозом.
- КРС 2 типа (хронический КРС): характеризуется хроническим нарушением сердечной функции (например, хроническая застойная сердечная недостаточность), вызывающая прогрессивное ХЗП.
- КРС 3 типа (острый ренокардиальный синдром): характеризуется первичным и резким ухудшением функции почек (например, острое повреждение почек, ишемия или гломерулонефрит).

- КРС 4 типа (хронический ренокардиальный синдром): характеризуется состоянием первичного ХЗП (например, хроническая клубочковая болезнь).
- КРС 5 типа (вторичный КРС): характеризуется наличием комбинации сердечной и почечной дисфункции в связи с острыми или хроническими системными расстройствами.

Патофизиология нарушения функции почек при КРС схематически изображена на рисунке 2.

Рисунок 1.2. Патофизиология ухудшения функции почек при кардиоренальном синдроме. **Сокращения:** ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФР – факторы риска, ХЗП - хроническое заболевание почек.



Распространенность анемии при кардиоренальном синдроме является переменной, которая зависит от изучаемой группы больных, и колеблется

в пределах от 4% до 55%, увеличиваясь с повышением функционального класса ХСН по классификации NYHA, доходя до 79% у больных ХСН IV ФК [20, 62]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Учитывая плохой прогноз у таких больных необходимо взять во внимание также состояние анемии и провести адекватное лечение, которое послужит профилактикой жизнеугрожающих осложнений анемии при ХСН.

1.4. Изменение структуры и функций сердца при анемии у больных ХСН

Значение анемии в качестве фактора риска прогрессирующей СН было подчеркнуто еще в 1987 году Фремингемским исследованием. В последнее время анемия была пересмотрена как независимый предиктор смертности. В мета-анализе для выявления связи между наличием анемии и смертностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, Van der Meer показал, что наличие анемии было ассоциировано с увеличением риска смертности, даже при выполнении поправки на другие факторы ухудшающие прогноз пациентов. Дополнительный относительный риск смертности у пациентов с анемией составил 1,46 ($p < 0,001$).

Анемия имеет прямую связь с ухудшением структурно-функциональных показателей сердца: диастолической дисфункцией, ГЛЖ, увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), высоким легочным давлением. Клинически анемия связана с усугублением симптомов сердечной недостаточности, увеличением доз мочегонных препаратов, рефрактерной сердечной недостаточностью, сниженной смешанной сатурацией кислорода в венозной крови, и приводит к «сердечной кахексии», увеличивая число госпитализаций [2] и регоспитализации [59]. Малые исследования показали, что наличие и тяжесть анемии может ухудшить классификацию NYHA у пациентов с СН. Эти выводы были также подтверждены Силвербергом и колл. После коррекции анемии у 126 пациентов с исходным уровнем гемоглобина

<11,5 г/дл им было отмечено значительное улучшение ФК по NYHA, увеличение ФВЛЖ, уменьшение клинических симптомов сердечной недостаточности таких как, одышка и общая слабость, и в конечном счете уменьшение числа госпитализаций [63, 61]. Согласно их рекомендациям большее внимание должно быть уделено на коррекцию и управление анемии. Лирман А.В. и Стренев Ф.В. показали, что у больных с ЖДА на фоне гемической гипоксии компенсаторно увеличивается ЧСС, возрастают минутный и ударный объемы крови, а затем формируется гипертрофия левого желудочка [91]. Кроме структурных изменений миокарда, у данной категории больных нарушается функция ЛЖ, в начале диастолическая, а при тяжелой анемии на более поздних стадиях – систолическая [103].

Видимо, хроническая гипоксия ткани миокарда вследствие анемии играет значительную роль также в развитии гибернации и оглушения миокарда при ИБС и ХСН. Последние выявляются методом эхокардиографии, где проявляются зонами гипокинезии и акинезии. Длительная гемическая гипоксия как и гипоперфузионная при окклюзионных поражениях коронарных артерий (ИБС) ведут к развитию в начале диастолической, затем систолической дисфункции миокарда желудочков [37]. Выявленные функциональные нарушения миокарда у больных с анемией лежат в основе развития сердечной недостаточности или усугублении ее, которая служит клиническим проявлением миокардиодистрофии [84].

Изменения структуры миокарда, развивающиеся у больных с анемией, в большей степени касаются ЛЖ и проявляются, в первую очередь, его гипертрофией в основном за счет МЖП. Кроме того, увеличивается ММЛЖ. Выраженность установленных изменений нарастает по мере увеличения тяжести анемии. Исследования, проведенные Е.В. Гончаровой и колл. показали, что такие эхокардиографические показатели как КСО ЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, иММЛЖ были достоверно увеличены у больных с анемией средней, особенно тяжелой степени. При изучении показателей диастолической функции ЛЖ

было установлено снижение скорости потока быстрого наполнения желудочков в период диастолы. Отношение E/A (показатели ранней и поздней диастолических волн) достоверно снижалось по мере нарастания тяжести анемии и было наименьшим в группе больных с тяжелой анемией. Также было отмечено увеличение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ [85].

Некоторые исследования показывают формирование гиперкинетического типа кровообращения у пациентов с тяжелой анемией без кардиальной патологии. Коррекция анемического синдрома приводила к нормализации гемодинамики в виде уменьшения величины УО и ФВЛЖ за счет повышения КСО. Тем самым была выявлена прямая корреляционная связь между показателями КСО и уровнем гемоглобина, а также обратная корреляционная связь между показателями ФВ и содержанием гемоглобина [87].

При сочетании хронической сердечной недостаточности с анемическим синдромом тяжелой степени развивается также гиперкинетический тип гемодинамики, аналогично пациентам с выраженной анемией без кардиальной патологии. При повышении концентрации гемоглобина на фоне лечения происходит снижение показателей УО и ФВ за счет увеличения КСО. Исследование выявляет обратную корреляционную связь между величиной ФВ и уровнем гемоглобина. У больных ХСН и анемии легкой степени гиперкинетический тип кровообращения не развивался, а коррекция анемии достоверно не влияла на показатели гемодинамики [87, 88, 86].

Малое исследование, изучавшее эффективность терапии стандартными препаратами для лечения ХСН в сочетании с внутривенной инфузией железосодержащих препаратов у больных ХСН с анемическим синдромом, выявляло достоверное улучшение функционального класса и снижение выраженности симптомов сердечной недостаточности у 42,1% больных. В результате у больных наблюдалось увеличение дистанции ТШХ. Детальное изучение структурно-функциональных параметров сердца показало, что через 6 месяцев применения комплекса «стандартная терапия + препарат железа» приво-

дила к уменьшению ТМЖП и ТЗСЛЖ в среднем на 4,5%, уменьшению КДР и КСР на 11,3% и 12,3% соответственно. ФВЛЖ повысилось до $44,0 \pm 2,4\%$ и $30,2 \pm 1,4\%$ для функциональных классов III и IV соответственно [102].

Изменения структуры миокарда, развивающиеся у больных с анемией, в большей степени касаются ЛЖ и проявляются, в первую очередь, его гипертрофией в основном за счет МЖП. Кроме того, увеличивается ММЛЖ. Выраженность установленных изменений нарастает по мере увеличения тяжести анемии. Исследования, проведенные Е.В. Гончаровой и колл. показали, что такие эхокардиографические показатели как КСО ЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, и ММЛЖ были достоверно увеличены у больных с анемией средней, особенно тяжелой степени. При изучении показателей диастолической функции ЛЖ было установлено снижение скорости потока быстрого наполнения желудочков в период диастолы. Отношение E/A (показатели ранней и поздней диастолических волн) достоверно снижалось по мере нарастания тяжести анемии и было наименьшим в группе больных с тяжелой анемией. Также было отмечено увеличение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ [85].

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

В исследование включено всего 120 больных с ПИКС осложненным ХСН. Длительность заболевания составляла от 2 до 11 (в среднем $7,3 \pm 2,7$) лет. Этиологическим фактором ХСН у всех больных была ИБС, перенесенный инфаркт миокарда без зубца Q. Больные были распределены по двум группам в зависимости от ФК ХСН согласно классификации NYHA (New-York Heart Association). В первую группу вошли 60 больных ХСН ФКII со средним возрастом $62,8 \pm 1,2$ лет; мужчин среди больных составило 29. Во вторую группу вошли 60 больных ХСН ФКIII со средним возрастом $67,7 \pm 1,02$ лет; мужчин среди них составило 32. Каждая из двух групп была подразделена на три подгруппы по 20 больных, в которые вошли больные только ХСН, больные ХСН+ЖДА 1 степени и больные ХСН+ЖДА 2 степени соответственно. Общая клиническая характеристика больных, включенных в исследование представлено в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Клиническая характеристика больных.

	1 группа (n=60)			2 группа (n=60)		
	ФКII (n=20)	ФКII+ЖДАI (n=20)	ФКII+ЖДАII (n=20)	ФКIII (n=20)	ФКIII+ЖДАI (n=20)	ФКIII+ЖДАII (n=20)
Мужчины	14 (70%)	7 (35%)	8 (40%)	9 (45%)	10 (50%)	13 (65%)
Женщины	6 (30%)	13 (65%)	12 (60%)	11 (55%)	10 (50%)	7 (35%)
Средний возраст, год	$62,45 \pm 2,01$	$59,25 \pm 2,14$	$63,85 \pm 2,11$	$66,7 \pm 1,59$	$70,4 \pm 1,6$	$65,2 \pm 1,87$
Давность перенесенного ИМ, год	$3,03 \pm 0,27$	$3,73 \pm 1,33$	$2,48 \pm 0,96$	$4,53 \pm 1,38$	$5,48 \pm 2,37$	$4,2 \pm 2,31$
Средняя концентрация Hb, г/л	$133,0 \pm 2,06$	$106,95 \pm 1,58$	$81,15 \pm 1,43$	$130,55 \pm 1,3$	$104,6 \pm 1,22$	$77,1 \pm 1,62$
Артериальная гипертензия	55%	25%	70%	45%	20%	50%

Все больные находились на стационарном лечении в кардиологических отделениях 1-клиники Ташкентской Медицинской Академии, а также в отделениях Республиканского Специализированного Центра Кардиологии. Все состояли на учете в консультативной поликлинике. Диагноз устанавливали по данным клинических и лабораторно-инструментальных исследований. В обследование не включались больные кардиомиопатиями, с перенесенным инфарктом миокарда с зубцом Q, аутоиммунными заболеваниями, в т.ч. ревматическими поражениями сердца, инфекционным эндокардитом, миокардитами, врожденными и приобретенными пороками сердца, острыми нарушениями мозгового кровообращения, тяжелым сахарным диабетом, нарушениями ритма сердца, хронической обструктивной болезнью легких, онкологической патологией, с недавно перенесенным хирургическим вмешательством как по поводу ССЗ, так и по другой причине.

Диагноз ХСН устанавливался на основании клинических проявлений: субъективных – одышка при физической нагрузке и/или в покое, сердцебиение и/или перебои в работе сердца; объективных – застойные хрипы в легких, периферические отеки, III тон протодиастолического «галопа» при аускультации сердца. А также данных инструментального обследования: признаки застоя в легких при рентгенологическом исследовании, признаки нарушения систолической функции ЛЖ при эхокардиографии. Определение функционального класса ХСН проводили по классификации NYHA (New-York Heart Association) с объективизацией полученных данных с помощью 6-MWT(6 Minute Walk Test) – теста шестиминутной ходьбой. Дистанция ТШХ коррелирует с пиком максимального насыщения кислородом (Lucas С., 1999; Zugck С., 2000).

Анемия диагностировалась согласно критериям ВОЗ: менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин.

2.2. Методы исследования

Всем больным проводили весь комплекс клинических и биохимических обследований, ТШХ, ЭКГ, ЭхоКГ. Оценивали клиническое состояние больных (по ШОКС) и качество жизни (по Миннесотскому опроснику). Функциональные возможности больных оценивали по опроснику DASI (The Duke Activity Status Index).

Определение концентрации гемоглобина в крови

Определение гемоглобина проводили с помощью гемиглобинцианидного метода (Назаренко Г.И., 2000г.). Принцип метода заключался в следующем: гемоглобин окисляется в метгемоглобин железосинеродистым калием; образующийся с ацетонцианангидрином окрашенный гемиглобинцианид определяли колориметрически. Расчет содержания гемоглобина производили по калибровочному графику, построенному по стандартному раствору гемиглобинцианида.

Тест шестиминутной ходьбой

Дистанция ТШХ – расстояние, проходимое обычным шагом за 6 минут до появления одышки и/или усталости. Тест проводили в размеченном по 1 метру коридоре длиной 50 метров. Перед тестированием пациент 10-15 минут находился в состоянии покоя. Пациент после предварительного инструктажа («идти по коридору в вашем собственном темпе, как можно больше метров насколько возможно») должен был в течение 6 минут пройти расстояние, которое он может преодолеть. В случае возникновения одышки, мышечной усталости, стенокардии или боли в ногах темп замедлялся. Испытуемому позволяли останавливаться и отдохнуть в течение времени теста, и они возобновляли ходьбу, как только были вновь способны сделать это. По окончании 6 минут немедленно делалась отметка маркером и дистанция измерялась. Дистанции, соответствующие четырем функциональным классам ХСН показаны в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Нормативные показатели дистанции ТШХ в зависимости от ФК ХСН.

Выраженность ХСН	Дистанция ТШХ, м
Нет ХСН	>551
ФК I ХСН	426-550
ФК II ХСН	301-425
ФК III ХСН	151-300
ФК IV ХСН	<150

Тест проводили дважды - для уточнения дистанции и через 20-30 минут для определения воспроизводимости. Время контролировали секундомером. В конце теста пациентов опросили, испытали ли они какой-либо из специфических признаков: одышка, боль в груди или ногах, головокружение и другие признаки [53, 57].

Шкала оценки клинического состояния (ШОКС, модифицированный В.Ю. Мареевым, 2000)

Для более точной оценки тяжести клинических проявлений болезни была предложена Российская система ШОКС [95]. Смысл ее в том, что для определения всех пунктов, включенных в шкалу, не нужно применять инструментальные методы, и ответы на все вопросы можно получить при сборе анамнеза и обычном физикальном исследовании. Всего максимально больной может набрать 20 баллов – терминальная стадия ХСН, 0 баллов - полное отсутствие признаков ХСН. По ШОКС баллы соответствуют: ФК I ≤ 3 балла, ФК II 4-6, ФК III 7-9 и ФК IV >9 баллов. Кроме того, использование этой шкалы в динамике позволяет оценивать эффективность проводимого лечения, что было подтверждено в ходе российских многоцентровых исследований ФАСОН, БЕЗЕ, СНЕГОВИК [48] (табл.2.3.).

Таблица 2.3. Шкала оценки клинического состояния.

1.	Одышка	0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое
2.	Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет 1 – увеличился
3.	Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет 1 – есть
4.	В каком положении находится в постели	0 – горизонтально 1 – с приподнятым головным концом (2 подушки) 2 – плюс просыпается от удушья 3 – сидя
5.	Набухшие шейные вены	0 – нет 1 – лежа 2 – стоя
6.	Хрипы в легких	0 – нет 1 – нижние отделы (до 1/3) 2 – до лопаток (до 2/3) 3 – над всей поверхностью легких
7.	Наличие ритма галлопа	0 – нет 1 – есть
8.	Печень	0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см
9.	Отеки	1 – пастозность 2 – отеки 3 – анасарка
10.	Уровень САД	0 – >120 мм рт.ст. 1 – 100-120 мм рт.ст. 2 – <100 мм рт.ст.

Методы оценки качества жизни

Для определения качества жизни использовали специфическую методику для оценки качества жизни больных ХСН – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), предложенного в 1985 г. T.Rector и J.Cohn [38]. Опросник больной заполнял самостоятельно и оценивал свое состояние за последний месяц. Опросник состоит из двадцати одного вопроса и ориентирован на симптомы сердечной недостаточности, трудность выполнения работ в повседневной жизни, трудности в работе по профессии, а также охватывает состояние психоневрологической сферы пациента и нежелательные эффекты принимаемых препаратов. Симптомы оценивали по 4-балльной шкале, где 0 баллов - отсутствие признака, 4 - максимальное его проявление (табл.2.4.).

Таблица 2.4. Миннесотский опросник.

№	Вопрос	Баллы			
		1	2	3	4
1.	Наличие отеков голеней и стоп	1	2	3	4
2.	Необходим ли отдых днем	1	2	3	4
3.	Трудно ли подниматься по лестнице	1	2	3	4
4.	Трудно ли работать дома	1	2	3	4
5.	Трудно ли выходить из дома	1	2	3	4
6.	Имеется ли нарушение ночного сна	1	2	3	4
7.	Трудно ли общаться с друзьями или членами семьи	1	2	3	4
8.	Трудно ли зарабатывать на жизнь	1	2	3	4
9.	Трудно ли заниматься любимым делом или спортом	1	2	3	4
10.	Есть ли проблемы в сексуальной жизни	1	2	3	4
11.	Ограничения в диете	1	2	3	4
12.	Есть ли чувство нехватки воздуха	1	2	3	4

13.	Есть ли необходимость в госпитализации	1	2	3	4
14.	Чувство вялости, слабости	1	2	3	4
15.	Есть ли необходимость оплаты мед.помощи	1	2	3	4
16.	Чувство обузы	1	2	3	4
17.	Ощущение потери самоконтроля	1	2	3	4
18.	Чувство беспокойства	1	2	3	4
19.	Трудно сосредоточиться и запоминать	1	2	3	4
20.	Наличие депрессии	1	2	3	4
21.	Нежелательное действие препарата	1	2	3	4

Но даже такая совершенная методика, какой является Миннесотский опросник, не оценивает все компоненты КЖ и не поможет оценить физическое состояние больного, определяющего способность выполнения той или иной бытовой нагрузки [79]. Поэтому функциональные возможности больного оценивали по опроснику DASI (The Duke Activity Status Index, 1989), сумма показателей которой названа авторами индексом активности (табл.2.5.).

Опросник DASI составлен с учетом сопоставления показателей максимального или порогового поглощения кислорода у больных стенокардией и ХСН во время велоэргометрии и показателей переносимости различных видов бытовых нагрузок. При этом были определены энергетические затраты каждого вида повседневной деятельности и отобраны те из них которые лучше всего соответствовали энергетическим затратам, определенным в ходе исследования и выражались в баллах [79, 40].

Таблица 2.5. Опросник DASI.

№	Активность	Балл
1.	1. Можете ли Вы полностью обслуживать себя, т.е. самостоятельно питаться, одеваться, принимать ванну или душ, пользоваться туалетом?	2,75
2.	2. Можете ли Вы свободно перемещаться внутри своего жилого помещения?	1,75
3.	3. Можете ли Вы пройти без остановки квартал или два по ровной местности?	2,75
4.	4. Можете ли Вы подниматься по лестнице без посторонней помощи или идти в гору?	5,50
5.	5. Можете ли Вы пробежать короткое расстояние?	8,00
6.	6. Можете ли Вы делать простейшую работу по дому: вытирать пыль и мыть посуду?	2,70
7.	7. Можете ли Вы пользоваться пылесосом, подметать пол или ходить в магазин за покупками?	3,50
8.	8. Можете ли Вы выполнять тяжелую работу по дому: мыть пол с помощью швабры, поднимать и передвигать тяжелую мебель?	8,00
9.	9. Можете ли Вы выполнять работу на дачном участке, такую как сгребать листья, работать с бензокосилкой?	4,50
10.	10. Живете ли Вы половой жизнью?	5,25
11.	11. Участвуете ли Вы в легких спортивных играх, находясь на отдыхе (теннис, футбол, волейбол, танцы)?	6,00
12.	12. Участвуете ли Вы в спортивных мероприятиях, требующих значительных усилий (плавание, баскетбол, лыжи)?	7,50

Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) была выполнена на аппарате Toshiba SSH-YO(60)A (Япония) трансторакальным методом в положении лежа и на левом боку в М- и В-режимах в соответствии с рекомендациями Американской ас-

социации эхокардиографии (АСЕ). При этом оценивали: конечнодиастолический и конечносистолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), конечнодиастолический и конечносистолический объемы ЛЖ (КДО и КСО), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), ударный и минутный объем крови (УО и МОК), скорость раннего и позднего наполнения левого желудочка и их соотношение (V_e , V_{ai} и V_e/a), а также скорость трансортального потока крови (V_{Ao}). Конечные систолический и диастолический объемы (КСО и КДО), фракцию выброса высчитывали по модифицированной формуле Simpson, ударный объем (УО) - как разность КДО и КСО. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.V.:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8[1,04 (\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6, \text{ г.}$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади тела:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ}/S \text{ тела, г/м}^2.$$

Площадь тела высчитывали по формуле:

$$S \text{ тела} = M^{0,425} * P^{0,725} * 0,007184 (\text{см}^2)$$

За критерий гипертрофии ЛЖ принят ИММЛЖ $\geq 134 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $\geq 110 \text{ г/м}^2$ - у женщин [26]. Ремоделирование миокарда ЛЖ оценено путем подсчета относительной толщины его стенок (ОТС):

$$\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДР}$$

Ремоделирование считалось адаптированным при значении ОТС от 0,31 до 0,45 и дезадаптированным при $\leq 0,30$. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем полученные результаты усреднялись.

Статистическая обработка. Полученные при обследовании данные статистически обрабатывались на персональном компьютере с процессором Intel(R) Core(TM)2 QuadCPU с ОС Windows 7, с помощью программного пакета MicrosoftOfficeExcel2007, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. При несоответствии закону нормальности распределения дополнительно приведены Me (медиана или срединное значение) с 25-м и 75-м перцентилами.

Для установления взаимосвязи нами проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной связи Пирсона (r).

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Влияние анемии на толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью

Результаты изучения толерантности к физической нагрузке показали, что у обследованных больных ХСН ФКП показатели ТШХ в первой подгруппе больных без анемии составили $346,1 \pm 5,97$ метров, у больных во второй и третьей подгруппах с анемией 1 и 2 степеней отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке на 6,8% ($p < 0,05$) и 10,3% ($p < 0,01$) по сравнению с показателями ТШХ больных в первой подгруппе и составили $322,7 \pm 7,24$ и $310,2 \pm 6,09$ метров соответственно. Средние показатели дистанции ТШХ у больных второй и третьей групп не отличались между собой ($p > 0,05$). А у больных ХСН ФКШ без анемии показатели ТШХ составили $227 \pm 7,0$ метров; у больных первой и второй подгрупп с анемией 1 и 2 степеней также отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке на 10,6% ($p < 0,05$) и 22,5% ($p < 0,001$) по сравнению с показателями ТШХ больных в первой подгруппе, составляя $203 \pm 7,0$ и $176 \pm 7,1$ метров соответственно (табл. 3.1.). Разница между средними показателями дистанции ТШХ у больных второй и третьей групп оказалась достоверной ($p = 0,01$).

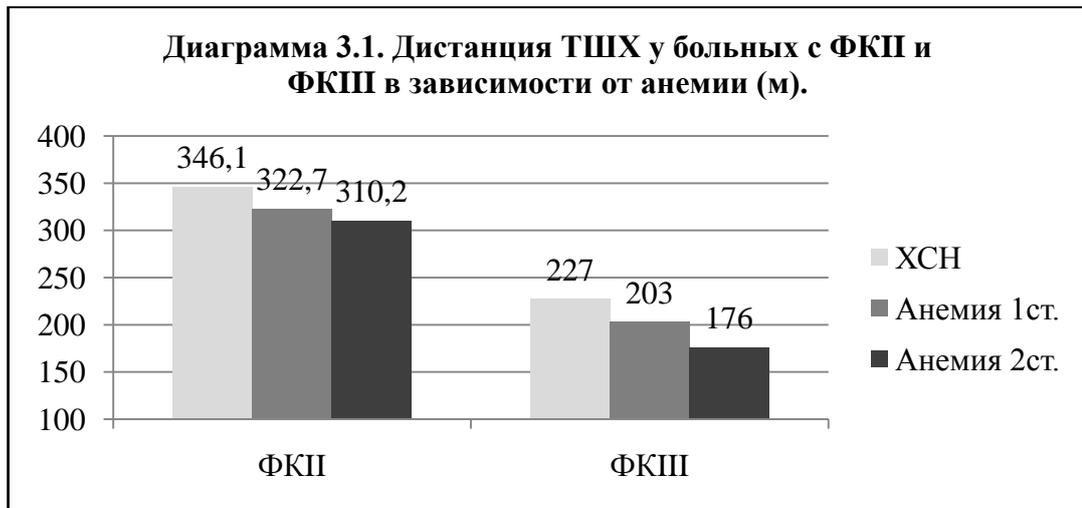
Таблица 3.1. Средние показатели ТШХ больных ХСН ФКП и Ш в зависимости от наличия или отсутствия анемии, метры.

Подгруппы	1 группа с ФКП (n=60)	2 группас ФКШ (n=60)
Без анемии	$346,1 \pm 5,97$	$227 \pm 6,8$
ЖДА 1 ст.	$322,7 \pm 7,24^*$	$203 \pm 7,0^*$
ЖДА 2 ст.	$310,2 \pm 6,09^{**}$	$176 \pm 7,1^{***}$

Примечание: отличия * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Корреляционный анализ показателей ТШХ и степени анемии у больных ХСН ФКП выявило прямую слабую корреляционную связь между дистанцией ТШХ и концентрацией гемоглобина независимо от степени анемии:

$r=0,22$ у больных с ФКП+ЖДА1ст. и $r=0,03$ у больных с ФКП+ЖДА2ст. Корреляционный анализ таких показателей у больных ХСН ФКШ также выявило прямую корреляционную связь между дистанцией ТШХ и концентрацией гемоглобина, которая оказалась слабой у больных с ФКШ+ЖДА1ст. ($r=0,18$) и средней силы у больных с ФКШ+ЖДА2ст. ($r=0,62$). Изменение дистанции ТШХ у больных ХСН в зависимости от наличия у них анемии изображено в диаграмме 3.1.



Результаты изучения функциональных возможностей больных с помощью опросника DASI показали, что индекс активности у больных в первой подгруппе с ХСН ФКП без анемии составил $26,9 \pm 0,99$. У больных во второй и третьей подгруппах с ХСН ФКП в сочетании с анемией первой и второй степеней отмечалось снижение показателей переносимости различных бытовых нагрузок на 10% ($p > 0,05$) и 34,9% ($p < 0,001$) по сравнению с показателями опросника DASI в первой подгруппе, составляя при этом $24,2 \pm 1,0$ и $17,5 \pm 0,84$ соответственно. При этом выявлена высоко достоверное различие между средними индексами активности больных второй и третьей подгрупп ($p < 0,001$). Изучение функциональных возможностей больных ХСН ФКШ показало индекс активности, равный $15,3 \pm 0,84$ у больных в первой подгруппе без анемии. Во второй и третьей подгруппах, аналогично больным ФКП и анемией, отмечалось снижение переносимости обычных бытовых нагрузок у больных ХСН ФКШ в сочетании с анемией первой и второй степеней на

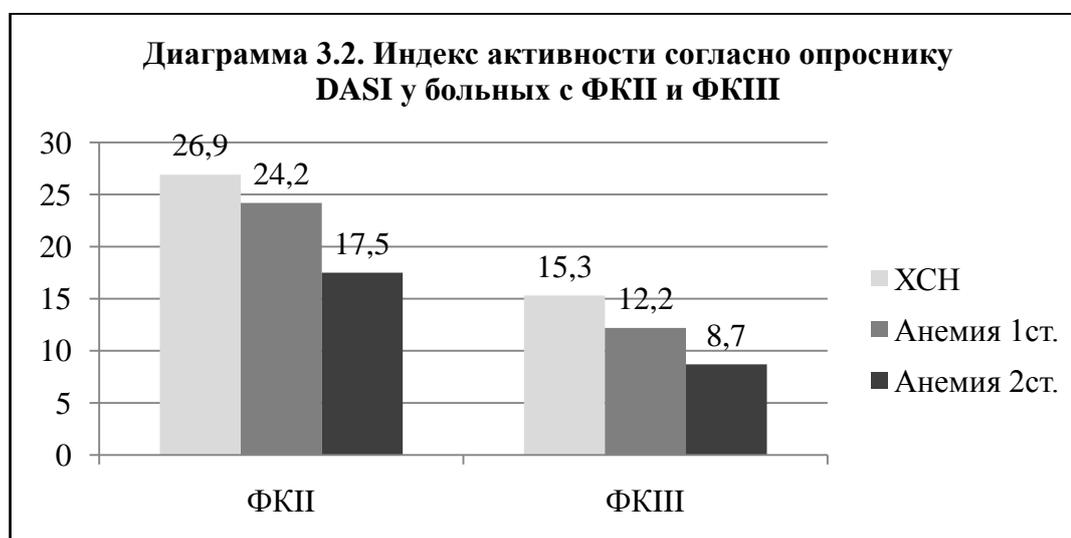
20,3% ($p<0,05$) и 43,1% ($p<0,001$) по сравнению с таковыми показателями больных в первой подгруппе с ФКП без анемии и индекс активности у них составил $12,2\pm 0,97$ у больных с ФКП+ЖДА1ст. и $8,7\pm 0,69$ у больных с ФКП+ЖДА2ст. (табл. 3.2.). Выявлена достоверная разница между средними индексами активности больных второй и третьей подгрупп ($p<0,01$).

Таблица 3.2. Средние результаты опросника DASI у больных ХСН ФКП и П в зависимости от наличия или отсутствия анемии, индекс активности.

Подгруппы	1 группа с ФКП (n=60)	2 группа с ФКП (n=60)
Без анемии	$26,9\pm 0,99$	$15,3\pm 0,84$
ЖДА 1 ст.	$24,2\pm 1,0$	$12,2\pm 0,97^*$
ЖДА 2 ст.	$17,5\pm 0,84^{**}$	$8,7\pm 0,69^{**}$

Примечание: отличия *- $p<0,05$; **- $p<0,001$.

Изучение взаимосвязи результатов опросника DASI со степенью анемии у больных ХСН ФКП показало прямую слабую корреляционную связь между итоговыми баллами опросника DASI и концентрацией гемоглобина не зависимо от степени анемии: $r=0,04$ у больных с ФКП+ЖДА1ст. и $r=0,12$ у больных с ФКП+ЖДА2ст. Взаимосвязь между результатами опросника DASI и концентрацией гемоглобина у больных с ФКП также оказалась прямой и слабой не зависимо от степени анемии и показатель корреляционной связи равнялся к $0,07$ у больных с ФКП+ЖДА1ст. и к $0,23$ у больных с ФКП+ЖДА2ст. Полученные результаты изображены в диаграмме 3.2.



Оценка качества жизни больных ХСН с ФКII показала, что результаты опросника Minnesota равнялась к $25,8 \pm 0,92$ баллам в первой группе больных без анемии. Этот же показатель у больных во второй и третьей подгруппах с анемией первой и второй степеней показал ухудшение качества жизни больных на 9,3% ($p < 0,05$) и 32% ($p < 0,001$) по сравнению с больными в первой подгруппе без анемии, составляя при этом $28,45 \pm 0,88$ баллов и $37,95 \pm 0,94$ баллов соответственно. При этом разница между показателями качества жизни больных во второй и третьей подгруппах оказалась высоко достоверной ($p < 0,001$). Оценка качества жизни больных ХСН с ФКIII выявила, что результаты опросника составили $42 \pm 0,69$ баллов у больных без анемии. При сочетании ХСН с анемией первой и второй степеней у таких больных качество жизни также ухудшалось на 15,8% ($p < 0,001$) и 24,3% ($p < 0,001$) по сравнению с больными в первой подгруппе, и результаты опросника составили $49,8 \pm 0,73$ баллов во второй и $55,4 \pm 0,8$ баллов в третьей подгруппах (табл. 3.3.). Разница между показателями качества жизни больных во второй и третьей подгруппах была также высоко достоверной ($p < 0,001$).

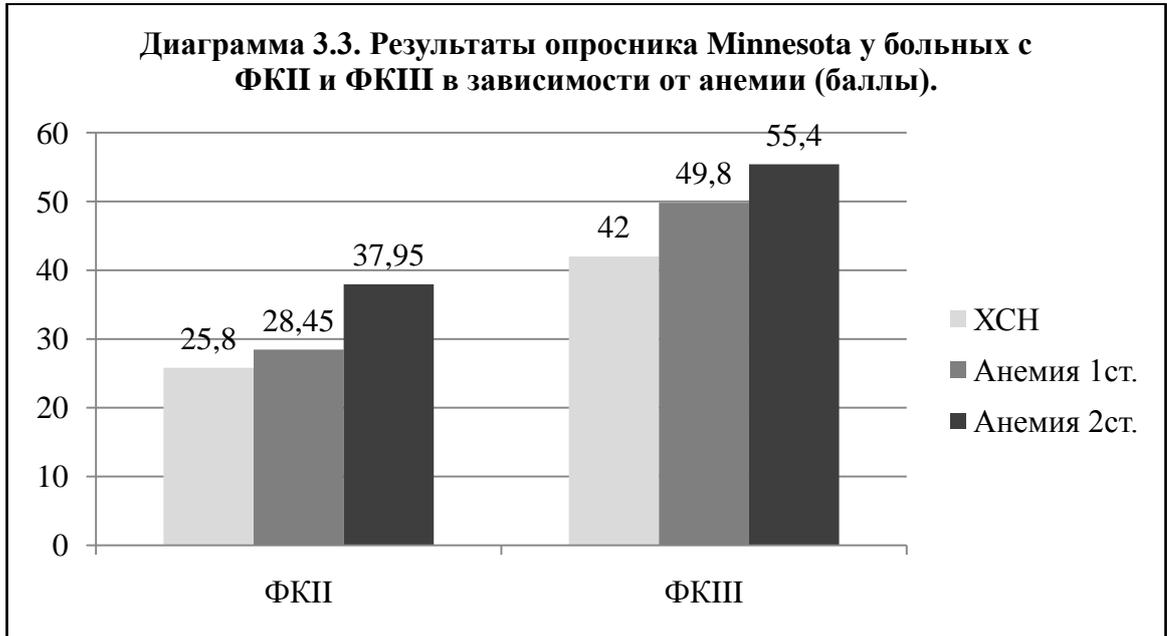
Таблица 3.3. Результаты опросника Minnesota больных ХСН ФКII и III в зависимости от наличия или отсутствия анемии, баллы.

Подгруппы	1 группа с ФКII (n=60)	2 группа с ФКIII (n=60)
Без анемии	$25,8 \pm 0,92$	$42 \pm 0,69$
ЖДА 1 ст.	$28,45 \pm 0,88^*$	$49,8 \pm 0,73^{**}$
ЖДА 2 ст.	$37,95 \pm 0,94^{**}$	$55,4 \pm 0,8^{**}$

Примечание: отличия *- $p < 0,05$; **- $p < 0,001$.

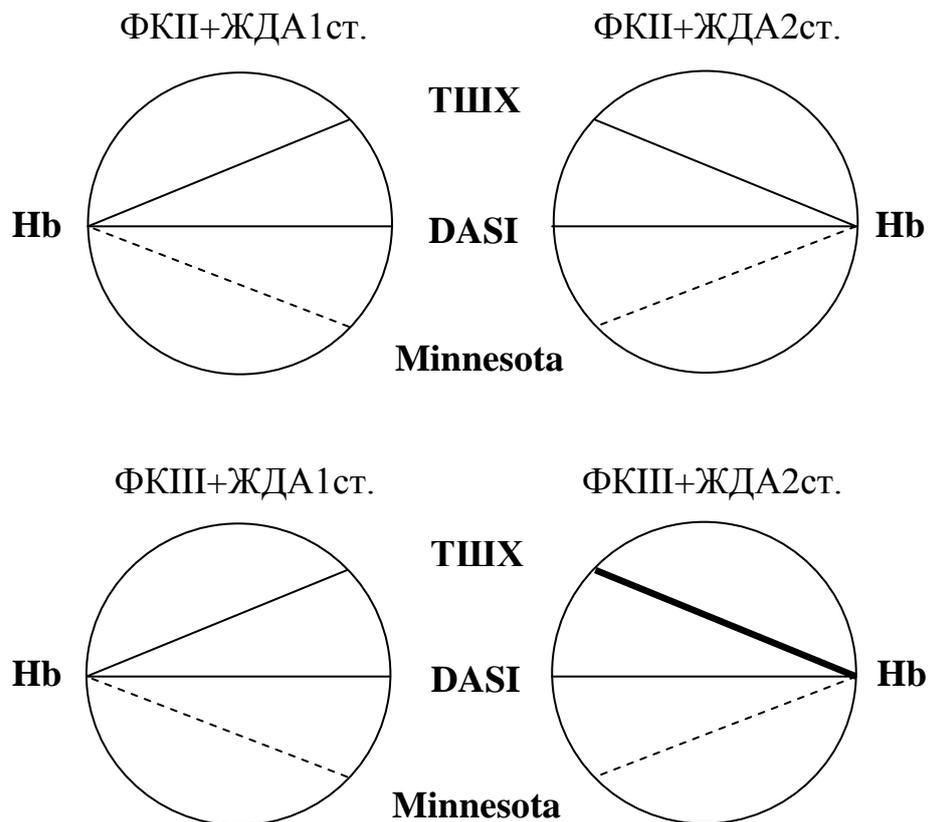
Изучение взаимосвязи уровня качества жизни больных ХСН ФКII со степенью анемии показало обратную слабую корреляционную связь между результатами Миннесотского опросника в баллах и концентрацией гемоглобина в обеих подгруппах: $r = -0,30$ у больных с ФКII+ЖДА1ст. и $r = -0,07$ у больных с ФКII+ЖДА2ст. Корреляционная связь между показателями качества жизни и концентрацией гемоглобина у больных ХСН ФКIII также ока-

залась обратной и слабой: $r=-0,32$ у больных с ФКП+ЖДА1ст. и $r=-0,17$ у больных с ФКП+ЖДА2ст. Полученные результаты изображены в диаг. 3.3.



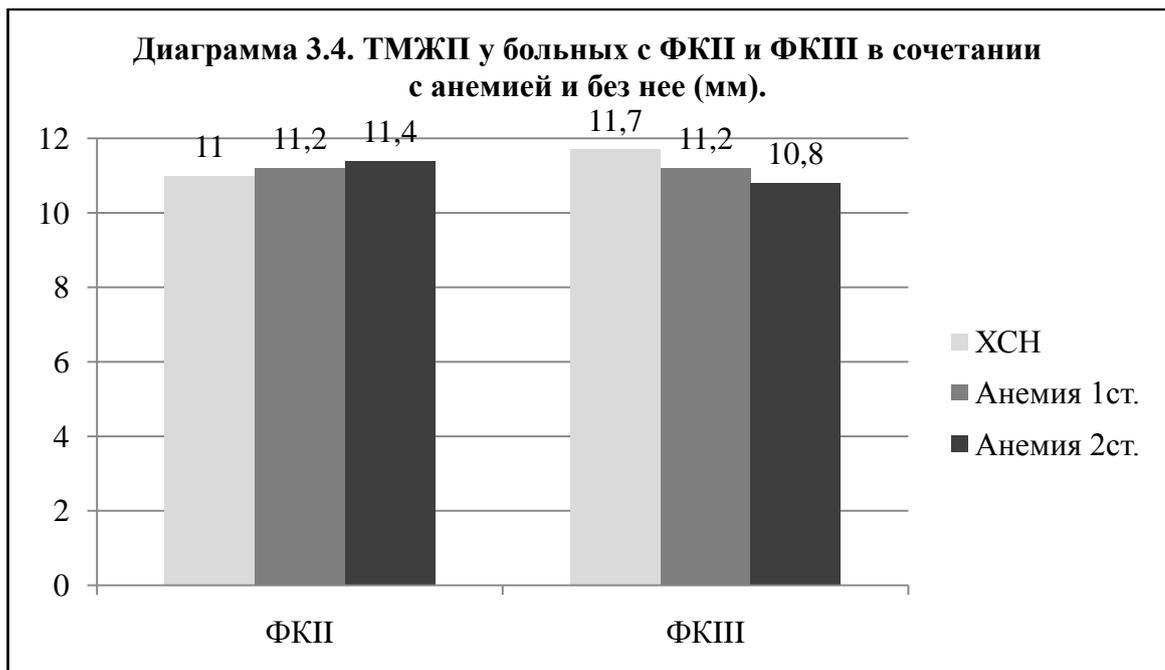
На основе полученных данных был сформулирован портрет корреляционных связей между концентрацией гемоглобина и показателями ТШХ, опросников DASI и Minnesota, рис. 3.1.

Рисунок 3.1. Портрет корреляционной взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и показателями ТШХ, DASI, Minnesota у больных ХСН.



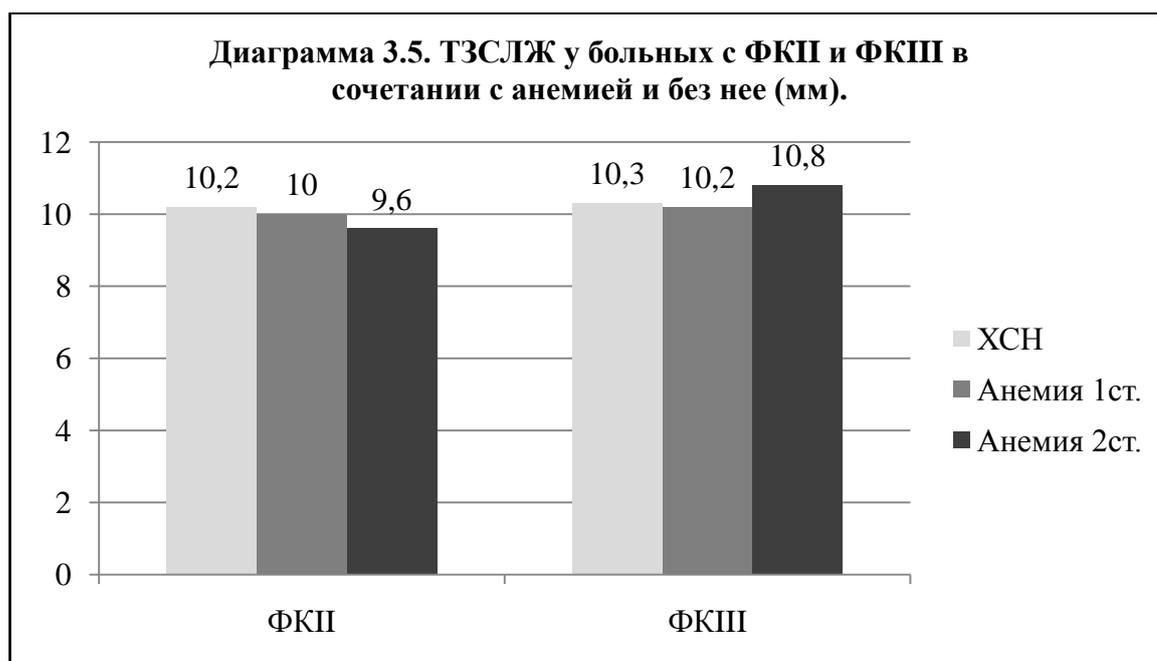
3.2. Влияние анемии на морфологические параметры сердца у больных хронической сердечной недостаточностью

Для изучения структурных параметров сердца был использован метод эхокардиографии. Нами были оценены толщина МЖП и ЗСЛЖ, масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ. Изучена встречаемость гипертрофии ЛЖ, а при ее наличии устанавливался тип ГЛЖ. Была изучена их взаимосвязь со степенью анемии. При обследовании больных методом ЭхоКГ выявлено, что у всех больных ХСН ФКП и ФКШ как в сочетании, так и без нее ТМЖП оказалась умеренно утолщенной. Так, у больных ХСН ФКП в первой подгруппе без анемии средняя она составила $11 \pm 0,37$ мм. У больных второй и третьей подгруппы с ФКП в сочетании с анемией первой и второй степеней этот показатель не отличался от таковой у больных в первой подгруппе и составил $11,2 \pm 0,34$ мм ($p > 0,05$) для второй подгруппы и $11,4 \pm 0,37$ мм ($p > 0,05$) для третьей подгруппы. У больных ХСН ФКШ наблюдались аналогичные результаты этого показателя: ТМЖП в первой подгруппе составил $11,7 \pm 0,44$ мм. Во второй и третьей подгруппах с ФКШ в сочетании с анемией первой и второй степеней она не различалась и составила $11,2 \pm 0,42$ мм ($p > 0,05$) и $10,8 \pm 0,45$ мм ($p > 0,05$) соответственно (диаг. 3.4.).



Корреляционный анализ взаимосвязи толщины МЖП и степени анемии выявил прямую корреляционную связь средней силы ($r=0,45$) между ТМЖП и концентрацией гемоглобина у больных с ФКП+ЖДА2ст. А у больных с ФКП+ЖДА1ст. она почти отсутствовала: $r=0,02$. Корреляционная связь между вышеназванными показателями была обратной и сильной у больных с ФКП+ЖДА2ст. ($r=-0,84$). А у больных с ФКП+ЖДА1ст. она почти отсутствовала: $r=-0,07$.

Средняя толщина ЗСЛЖ у всех больных ХСН ФКП и ФКП в сочетании с анемией так и без нее оказалась немного увеличенной. У больных с ФКП без анемии ТЗСЛЖ составила $10,2 \pm 0,41$ мм. Она почти не различалась, оказалась даже немного меньше у больных во второй и третьей подгруппах с ФКП в сочетании с анемией первой и второй степеней: $10 \pm 0,5$ мм ($p > 0,05$) и $9,6 \pm 0,46$ мм ($p > 0,05$) соответственно. Средняя ТЗСЛЖ у больных ХСН ФКП без анемии равнялась к $10,3 \pm 0,37$ мм. Она почти не отличалась во второй и третьей подгруппах с ФКП в сочетании с анемией первой и второй степеней, составляя при этом $10,2 \pm 0,5$ мм ($p > 0,05$) и $10,8 \pm 0,73$ мм ($p > 0,05$) соответственно (диаг. 3.5.).



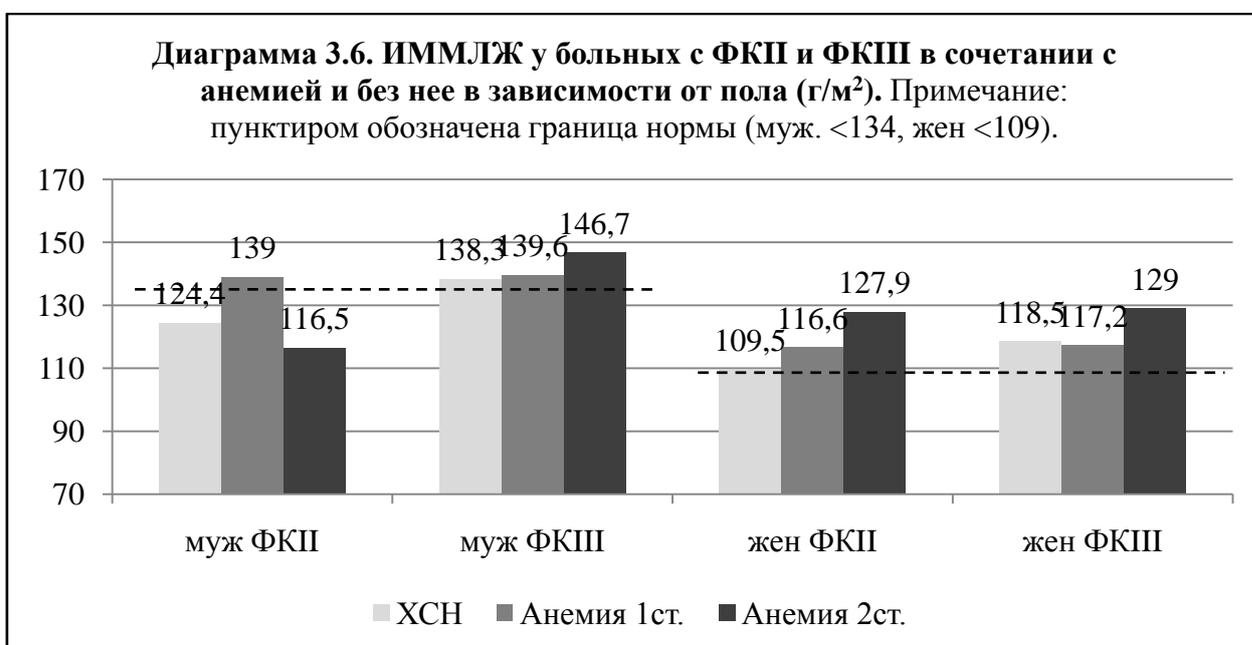
Изучение взаимосвязи толщины ЗСЛЖ и степени анемии выявило прямую и слабую связь между ТЗСЛЖ и концентрацией гемоглобина у больных с ФКП+ЖДА1ст. ($r=0,21$), и прямую связь средней силы у больных с ФКП+ЖДА2ст. ($r=0,49$). Корреляционная связь между этими двумя параметрами оказалась обратной и средней у больных с ФКП+ЖДА2ст. ($r=-0,60$), а у больных с ФКП+ЖДА1ст. она почти отсутствовала: $r=-0,09$.

Для оценки ремоделирования миокарда ЛЖ у больных ХСН на фоне анемии нами было изучено также отношение толщины стенок (ОТС). Результаты анализа показали, что среднее ОТС несколько снижено от нормы у больных с ФКП без анемии составило $0,38\pm 0,01$. При присоединении анемии не наблюдалось значимого отличия ОТС и значения его были сопоставимы: $0,41\pm 0,02$ у больных с ФКП+ЖДА1ст. и $0,38\pm 0,02$ у больных с ФКП+ЖДА2ст. ($p>0,05$). У больных с ФКП без анемии среднее значение ОТС также оказалось несколько сниженным, составляя $0,41\pm 0,02$. При присоединении анемии, аналогично больным с ФКП, значимое отличие не наблюдалось: $0,38\pm 0,02$ у больных с ФКП+ЖДА1ст. и $0,37\pm 0,03$ у больных с ФКП+ЖДА2ст. ($p>0,05$).

Изучение взаимосвязи между показателями ОТС и концентрацией гемоглобина выявило прямую и слабую корреляционную связь ($r=0,24$) в подгруппе ФКП+ЖДА1ст. и прямую среднюю связь ($r=0,57$) в подгруппе ФКП+ЖДА2ст. Данная связь оказалась обратной и слабой ($r=-0,14$) в подгруппе ФКП+ЖДА1ст. и обратной и сильной ($r=-0,76$) в подгруппе ФКП+ЖДА2ст.

Показатель индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) в подгруппе больных с ФКП без анемии составил $124,43\pm 5,56\text{г/м}^2$ у мужчин и $109,5\pm 7,0\text{г/м}^2$ у женщин. При присоединении анемии легкой степени отмечалось увеличение этого показателя на 10,5% среди мужчин и 6,1% среди женщин в подгруппе с ФКП+ЖДА1ст., составляя при этом $139\pm 11,0\text{г/м}^2$ и $116,6\pm 4,4\text{г/м}^2$ соответственно. А в третьей подгруппе больных с ФКП+ЖДА2ст. ИММЛЖ оказался

увеличенным (на 14,3%) только у женщин и составил $127,9 \pm 7,0 \text{ г/м}^2$; у мужчин он равнялся к $116,5 \pm 4,36 \text{ г/м}^2$. Все данные отличались недостоверно ($p > 0,05$). ИММЛЖ у больных с ФКП без анемии оказался повышенным от нормы: $138,3 \pm 12,2 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $118,5 \pm 3,6 \text{ г/м}^2$ у женщин. При присоединении анемии легкой степени достоверного различия между показателями не обнаружено: $139,6 \pm 7,04 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $117,2 \pm 5,47 \text{ г/м}^2$ у женщин. А при присоединении анемии средней степени у этих больных значения ИММЛЖ оказались повышенными на 5,7% у мужчин и 8,1% у женщин, составляя при этом $146,7 \pm 6,4 \text{ г/м}^2$ и $129 \pm 6,6 \text{ г/м}^2$ соответственно. Между значениями достоверного отличия не обнаружено ($p > 0,05$), диаг. 3.6.



Корреляционный анализ взаимосвязи ИММЛЖ со степенью анемии выявил средней силы обратную корреляционную связь у мужчин ($r = -0,55$) и слабую обратную связь у женщин ($r = -0,26$) в подгруппе ФКП+ЖДА1ст.; слабую обратную связь как у мужчин ($r = -0,20$), так и у женщин ($r = -0,10$) в подгруппе ФКП+ЖДА2ст. Данная взаимосвязь оказалась обратной и сильной у мужчин ($r = -0,71$) и обратной и средней силы у женщин ($r = -0,54$) в подгруппе ФКШ+ЖДА1ст.; обратной сильной у мужчин ($r = -0,70$) и обратной средней силы у женщин ($r = -0,53$) в подгруппе ФКШ+ЖДА2ст.

Таблица 3.4. Морфологические параметры сердца у больных ХСН ФКП и III в зависимости от наличия или отсутствия анемии. Все значения недостоверны ($p > 0,05$).

Подгруппы	ТМЖП (мм)	ТЗСЛЖ (мм)	ММЛЖ (г)		ИММЛЖ (г/м ²)		ОТС
			Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
ФКП	11,0±0,37	10,2±0,41	259,3±15,8	197,1±30,2	124,4±5,56	109,5±7,0	0,38±0,01
ФКП+ЖДА1ст.	11,2±0,34	10,0±0,5	289,7±35,6	200,5±12,5	139,0±11,0	116,6±4,4	0,41,0,02
ФКП+ЖДА2ст.	11,4±0,37	9,6±0,46	297,5±28,5	243,7±21,7	116,5±4,36	127,9±7,0	0,38±0,02
ФКIII	11,7±0,44	10,3±0,37	292,5±22,7	216,0±18,0	138,3±12,2	118,5±3,6	0,41±0,02
ФКIII+ЖДА1ст.	11,2±0,42	10,2±0,5	303,4±23,2	230,1±16,1	139,6±7,04	117,2±5,42	0,38±0,02
ФКIII+ЖДА2ст.	10,8±0,45	10,8±0,73	322,3±21,6	254,4±22,2	146,7±6,4	129,0±6,6	0,37±0,03

С помощью показателей ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ и КДР нами была оценена морфология ЛЖ. Наличие анемии привело к изменению геометрических параметров ЛЖ, возрастала встречаемость ГЛЖ, особенно эксцентрической. Результаты анализа ИММЛЖ и ОТС показали, что больных с нормальной геометрией ЛЖ в первой группе с ФКП оказалось 65% (13), с концентрическим ремоделированием ЛЖ – 5% (1), с концентрической ГЛЖ – 10% (2) и эксцентрической ГЛЖ – 20% (4). При присоединении анемии 1 степени количество больных с КГЛЖ возросло на 75% и составило 8 больных, а с ЭГЛЖ – на 20% и составило 5 больных; в сочетании с анемией 2 степени количество больных с КРЛЖ увеличилось на 75%, составляя 4 больных, а с ЭГЛЖ – на 66%, составляя 12 больных. Во второй группе с ФКIII доля больных с НГЛЖ составила 40% (8), с КРЛЖ – 5% (1), с КГЛЖ – 25% (5) и с ЭГЛЖ – 30% (6). При присоединении анемии 1 степени количество больных с КРЛЖ увеличилось на 50%, составляя 2 больных, с ЭГЛЖ – на 15%, составляя 7 больных. А в сочетании с анемией 2 степени количество больных с ЭГЛЖ увеличилось на 50% и составило при этом 12 больных. Распределение различных вариантов ремоделирования ЛЖ представлено в диаг. 3.7.

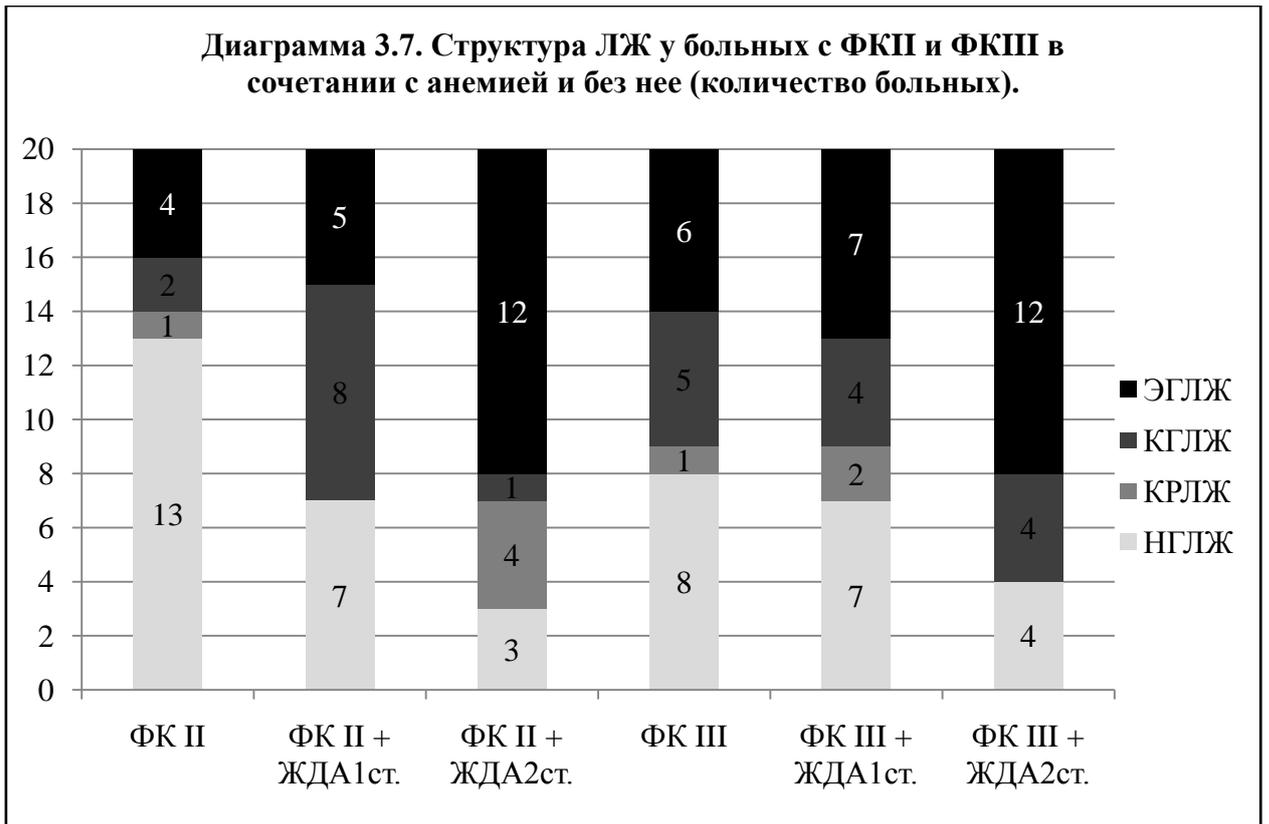
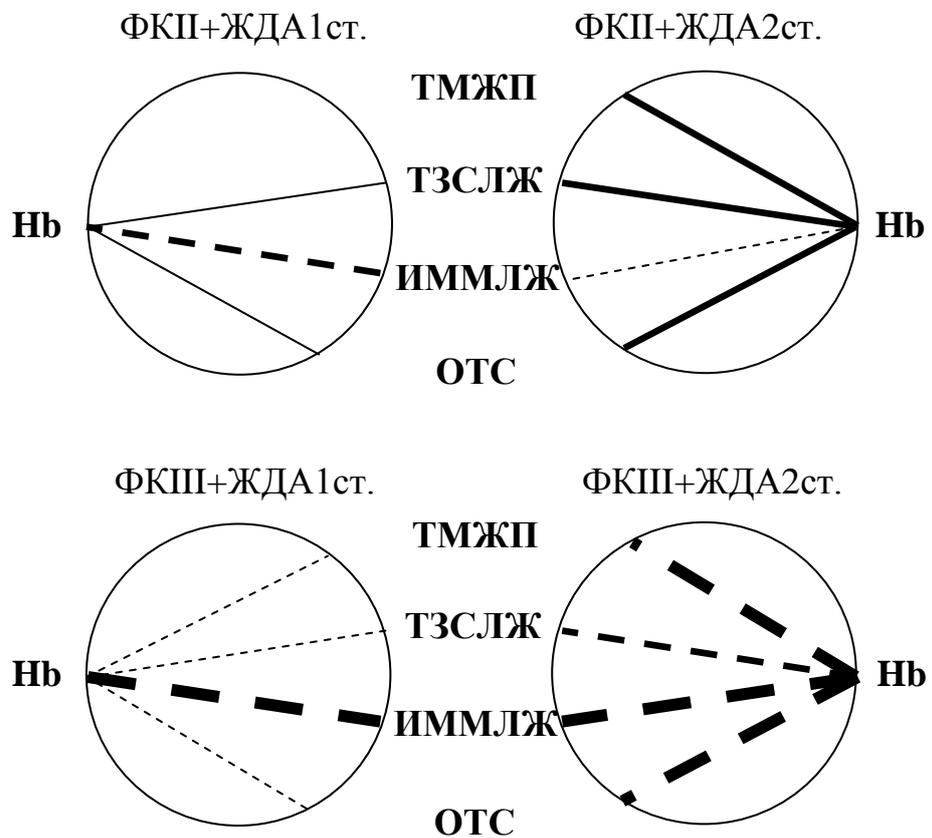
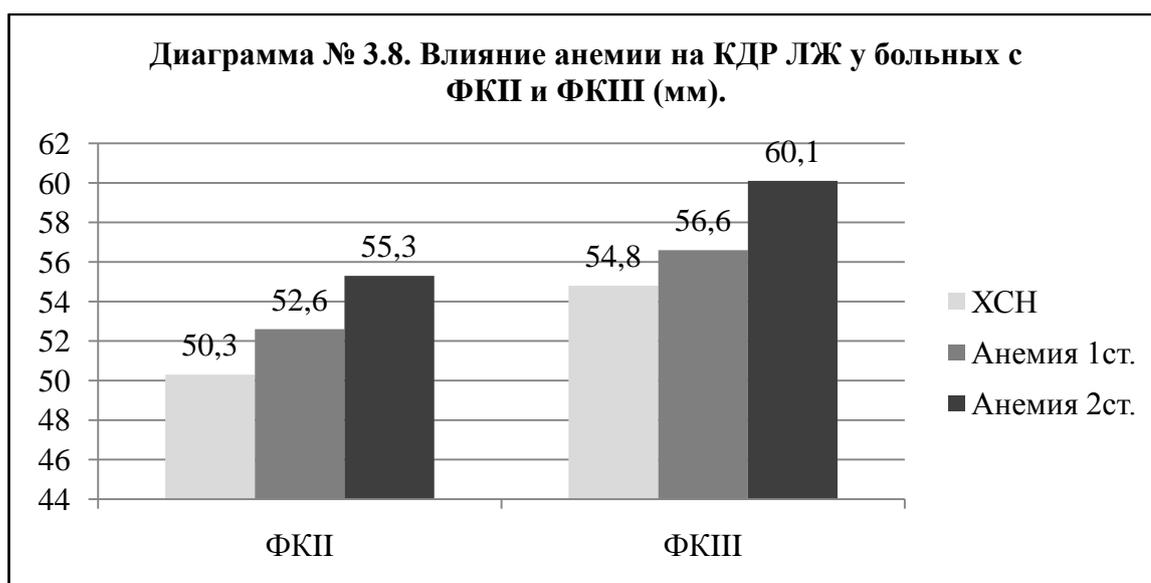


Рисунок 3.2. Портрет корреляционной взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и морфологическими показателями сердца у больных ХСН.



3.3. Влияние анемии на функциональное состояние сердца у больных хронической сердечной недостаточностью

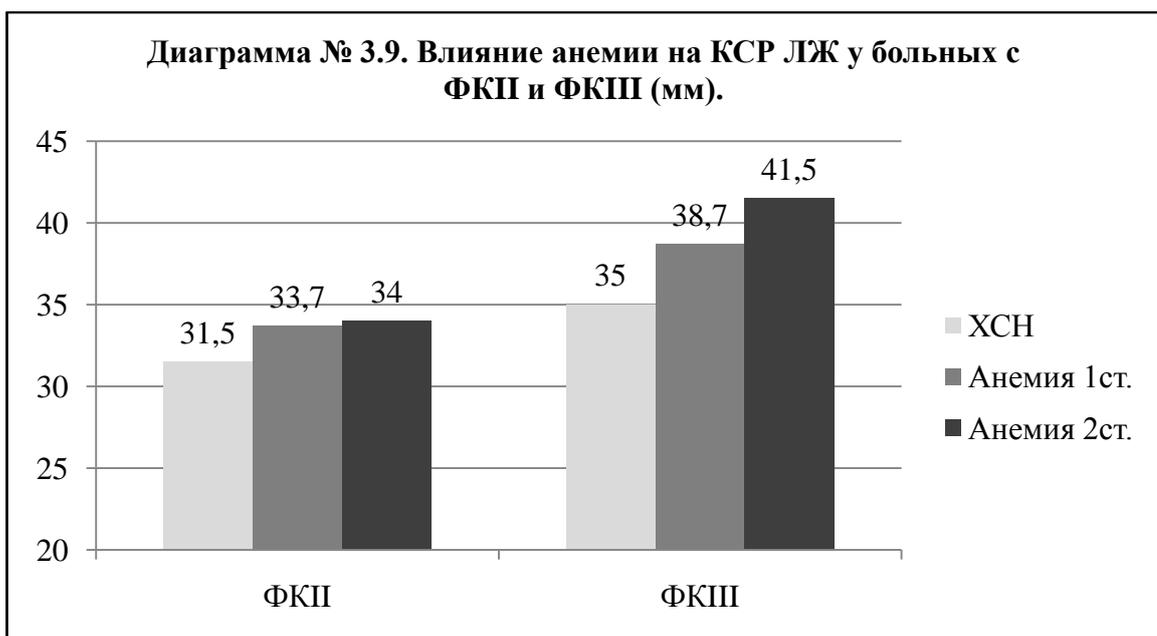
Проведенная эхокардиография показала, что среднее значение КДР ЛЖ у больных ХСН ФКП без анемии увеличено на 5,3% от нормы и равнялось в среднем к $50,3 \pm 1,0$ мм. Этот же показатель у больных второй подгруппы составил $52,6 \pm 1,48$ мм, что соответствует верхней границе нормы, а у больных третьей подгруппы он оказался также повышенным на 4,3% от нормы, составляя в среднем $55,3 \pm 1,34$ мм. При этом не наблюдалось достоверного отличия средних значений КДР ЛЖ больных второй и третьей подгрупп ($p > 0,05$). А у больных ХСН ФКШ КДР ЛЖ оказался повышенным во всех подгруппах; значительное повышение его наблюдалось у больных ХСН в сочетании с анемией. Среднее значение КДР ЛЖ у больных в первой подгруппе с ФКШ без анемии равнялось к $54,8 \pm 1,71$ мм. Во второй и третьей подгруппах с анемией первой и второй степеней наблюдалось увеличение этого параметра на 6,8% и 13,4% соответственно, составляя при этом $56,6 \pm 1,5$ мм во второй и $60,1 \pm 2,1$ мм в третьей подгруппах. Достоверного различия средних показателей КДР ЛЖ у больных второй и третьей подгрупп не наблюдалось ($p > 0,05$). Полученные результаты изображены в диаграмме 3.8.



При изучении взаимосвязи значений КДР ЛЖ с концентрацией гемоглобина выявлена обратная слабая корреляционная связь у больных ХСН ФКП:

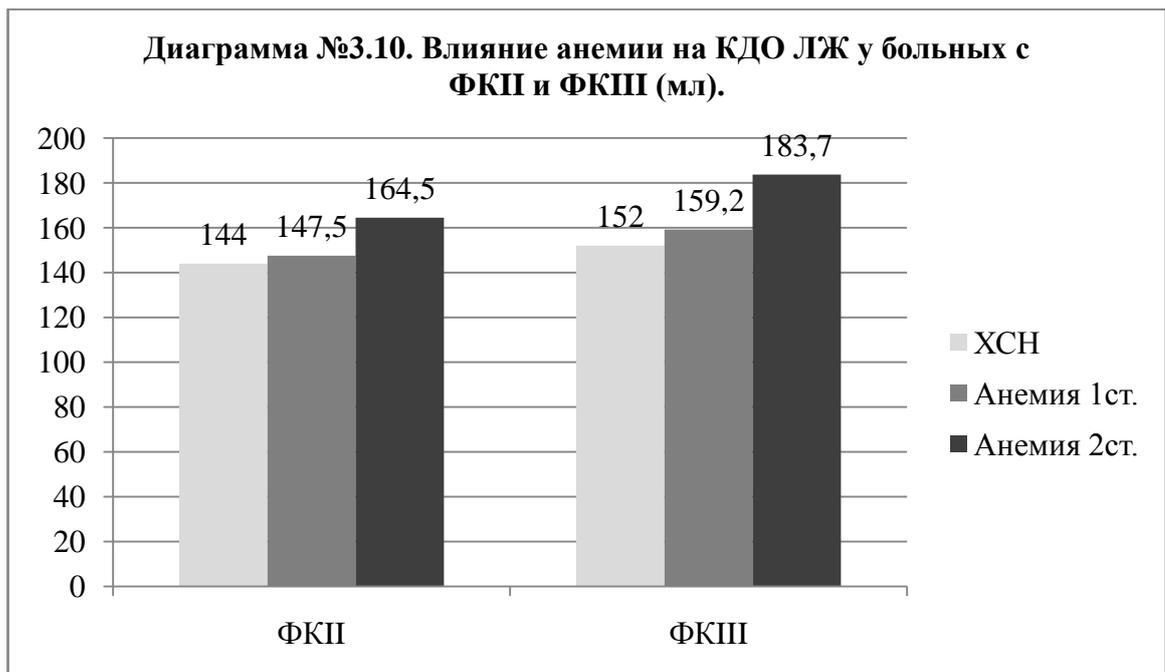
$r=-0,25$ у больных с ФКП+ЖДА1ст. и $r=-0,19$ у больных с ФКП+ЖДА2ст. А у больных ХСН ФКП корреляционная связь между значением КДР ЛЖ и концентрацией гемоглобина оказалась прямой и слабой у больных с ФКП+ЖДА1ст. ($r=0,23$); прямой и средней у больных с ФКП+ЖДА2ст. ($r=0,49$).

Полученные значения КСР ЛЖ у больных ХСН с ФКП во всех подгруппах оказались в пределах нормы не зависимо от наличия или отсутствия у них анемии и были почти одинаковыми: $31,5\pm 0,92$ мм в первой, $33,7\pm 1,22$ мм во второй и $34\pm 0,62$ мм в третьей подгруппах соответственно. Как видно, средние значения КСР ЛЖ не различались у больных с ФКП в сочетании с анемией первой и второй степеней ($p>0,05$). Среднее значение КСР ЛЖ у больных ХСН ФКП также оказалось нормальным – $34,9\pm 1,75$ мм. А при присоединении анемии у больных с ФКП отмечалась тенденция к увеличению этого показателя и средний КСР равнялся к $38,7\pm 1,65$ мм у больных с ФКП+ЖДА1ст. и к $41,5\pm 2,2$ мм у больных с ФКП+ЖДА2ст. При этом разница между показателями КСР ЛЖ у больных второй и третьей подгрупп оказалась недостоверной ($p>0,05$). Полученные результаты отображены в диаграмме 3.9.



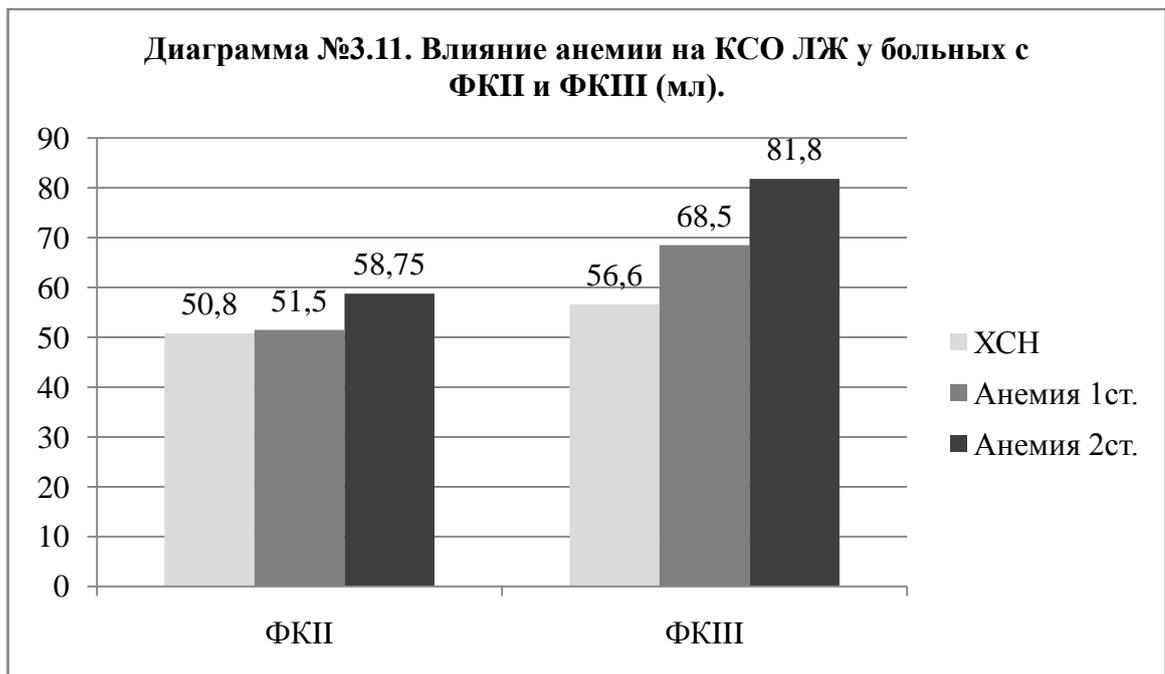
Корреляционный анализ полученных результатов показал обратную и слабую связь между средним значением КСР ЛЖ и средней концентрацией гемоглобина у больных ХСН ФКП в сочетании с ЖДА первой и второй степеней. Показатель корреляционной связи при этом составил $r=-0,09$ для больных с ФКП+ЖДА1ст. и $r=-0,07$ для больных с ФКП+ЖДА2ст. Таковая взаимосвязь у больных ХСН ФКШ имела иной характер: у больных с ФКШ+ЖДА1ст. связь была прямой и слабой ($r=0,13$), а у больных с ФКШ+ЖДА2ст. связь оказалась прямой и средней силы ($r=0,67$).

Изучение влияния анемического синдрома на КДО ЛЖ выявило тенденцию к увеличению данного параметра при наличии анемии у больных ХСН. Среднее значение КДО ЛЖ у больных с ФКП составило $144\pm 6,4$ мл, а в сочетании с анемией второй степени этот показатель увеличился на 7%, составляя в среднем $164,5\pm 5,0$ мл. А у больных с ФКШ среднее КДО ЛЖ равнялся к $152\pm 9,7$ мл, при сочетании с анемией первой и второй степеней данный показатель вырос на 4,5% и 17%, составляя при этом $159,2\pm 8,6$ и $183,7\pm 12,8$ мл соответственно. Разница во всех подгруппах оказалось недостоверной ($p>0,05$). Данные изображены в диаг. 3.10.



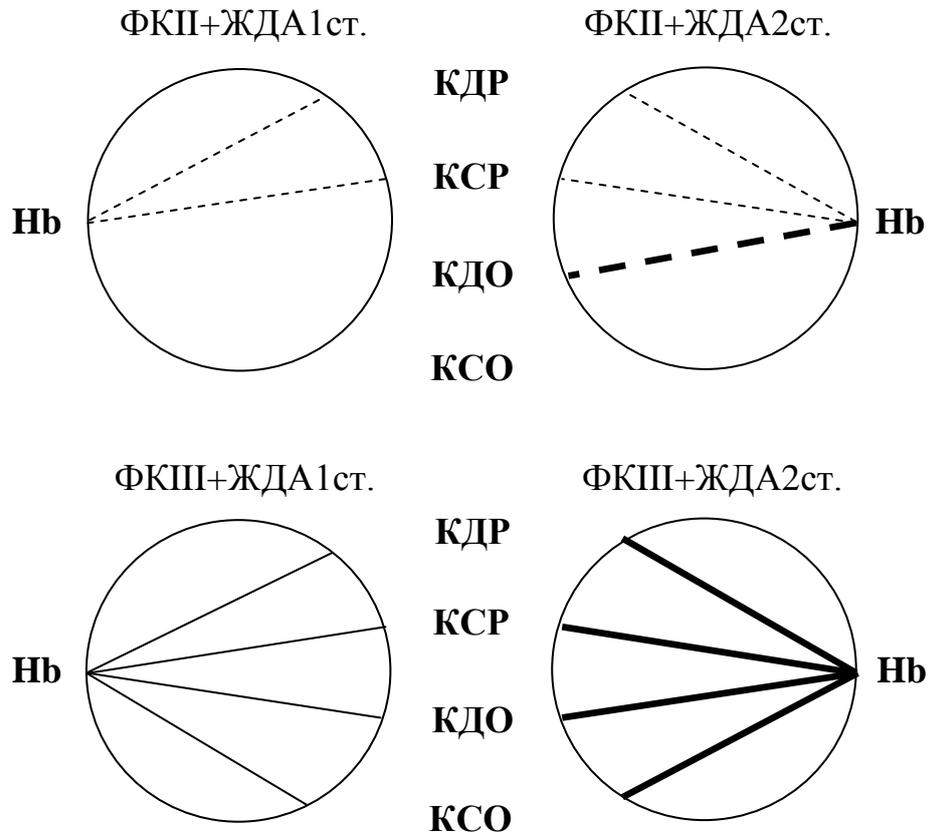
Изучение корреляционной связи между величиной КДО ЛЖ и концентрацией гемоглобина выявило обратную связь средней силы в подгруппе ФКП+ЖДА2ст. ($r=-0,65$); прямую слабую ($r=0,26$) и прямую средней силы ($r=0,47$) в подгруппах ФКП+ЖДА1ст. и ФКП+ЖДА2ст. соответственно.

Изучение влияния анемии на КСО ЛЖ выявило тенденцию к увеличению данного параметра при наличии анемии у больных ХСН. Среднее значение КСО ЛЖ у больных с ФКП составило $50,8 \pm 3,2$ мл, а в сочетании с анемией второй степени этот показатель увеличился на 13,5%, составляя в среднем $58,7 \pm 3,9$ мл. А у больных с ФКП среднее КДО ЛЖ равнялся к $56,6 \pm 7,1$ мл, при сочетании с анемией первой и второй степеней данный показатель вырос на 17,4% и 30,8%, составляя при этом $68,5 \pm 6,7$ и $81,8 \pm 9,4$ мл соответственно. Разница во всех подгруппах оказалось недостоверной ($p > 0,05$). Данные изображены в диаг. 3.11.

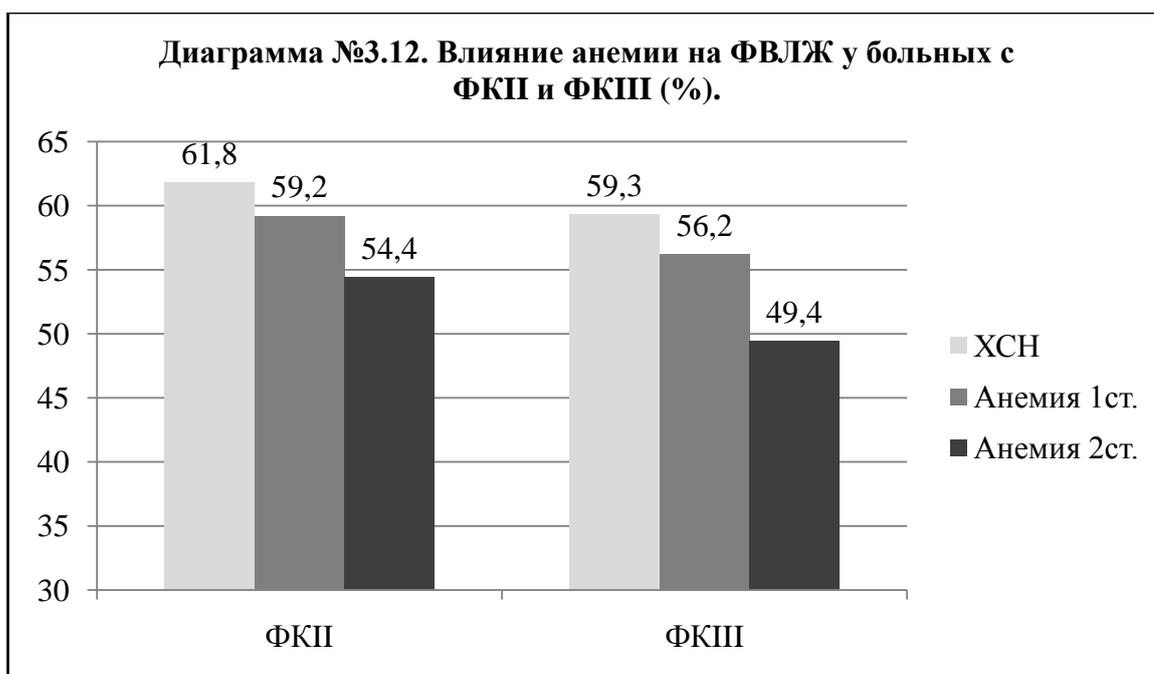


Изучение корреляционной связи между величиной КСО ЛЖ и концентрацией гемоглобина не выявило наличие взаимосвязи в первой группе больных ($r=0,00-0,04$); а во второй группе связь оказалась прямой и слабой ($r=0,15$) и прямой средней ($r=0,68$) в подгруппах ФКП+ЖДА1ст. и ФКП+ЖДА2ст. соответственно.

Рисунок 3.3. Портрет корреляционной взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и КДР, КСР, КДО, КСО ЛЖ у больных ХСН.

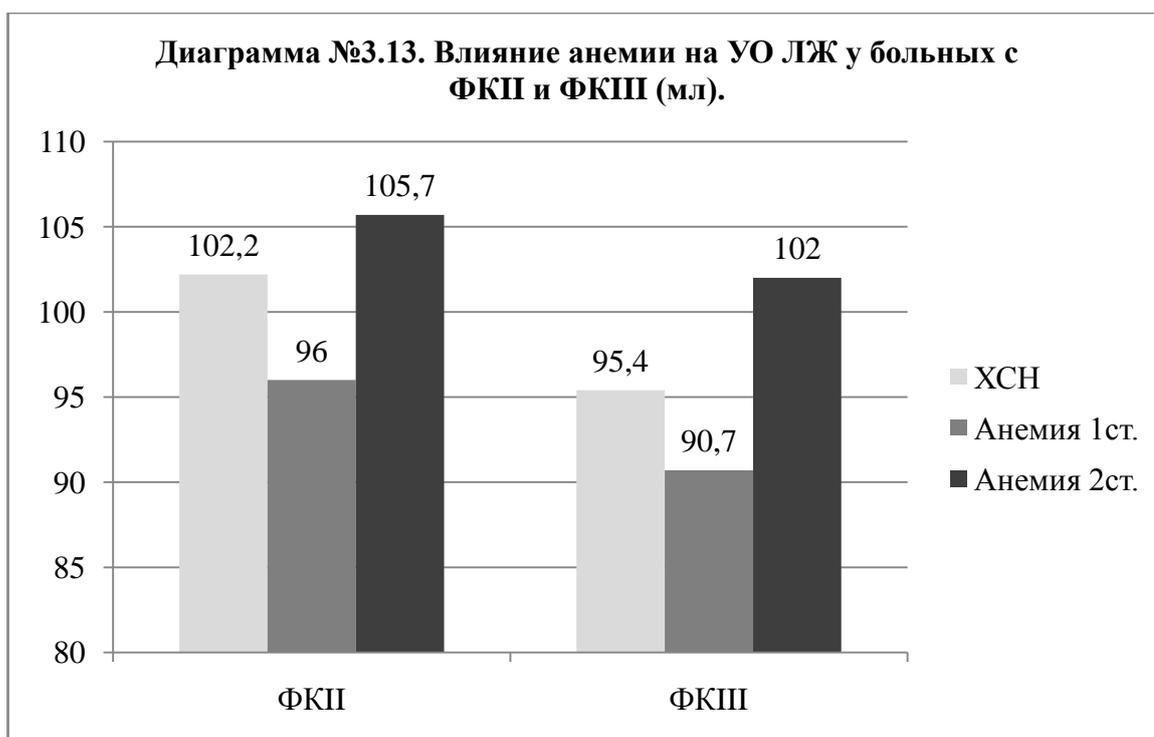


Исследование фракции выброса у больных первой подгруппы с ХСН ФКП без анемии показало, что среднее значение ФВЛЖ составило $61,8 \pm 1,4\%$. У больных второй и третьей подгрупп с анемией первой и второй степеней ФВЛЖ достоверно не отличалась от таковой у больных первой подгруппы, составляя при этом $59,2 \pm 1,3\%$ и $54,4 \pm 0,9\%$ соответственно. Отличия между показателями ФВЛЖ у больных с анемией первой и второй степеней не было: $p > 0,05$. ФВЛЖ у больных первой подгруппы с ХСН ФКП без анемии составила в среднем $59,3 \pm 2,28\%$. Этот показатель у больных во второй и третьей подгрупп с анемией первой и второй степеней оказался недостоверно сниженным на $9,5\%$ ($p > 0,05$) и $9,2\%$ ($p > 0,05$) соответственно и составил $56,2 \pm 2,15\%$ во второй и $49,4 \pm 2,43\%$ в третьей подгруппах. Отличия между показателями ФВЛЖ у больных с анемией первой и второй степеней не было: $p > 0,05$. Результаты изображены в диаграмме 3.12.



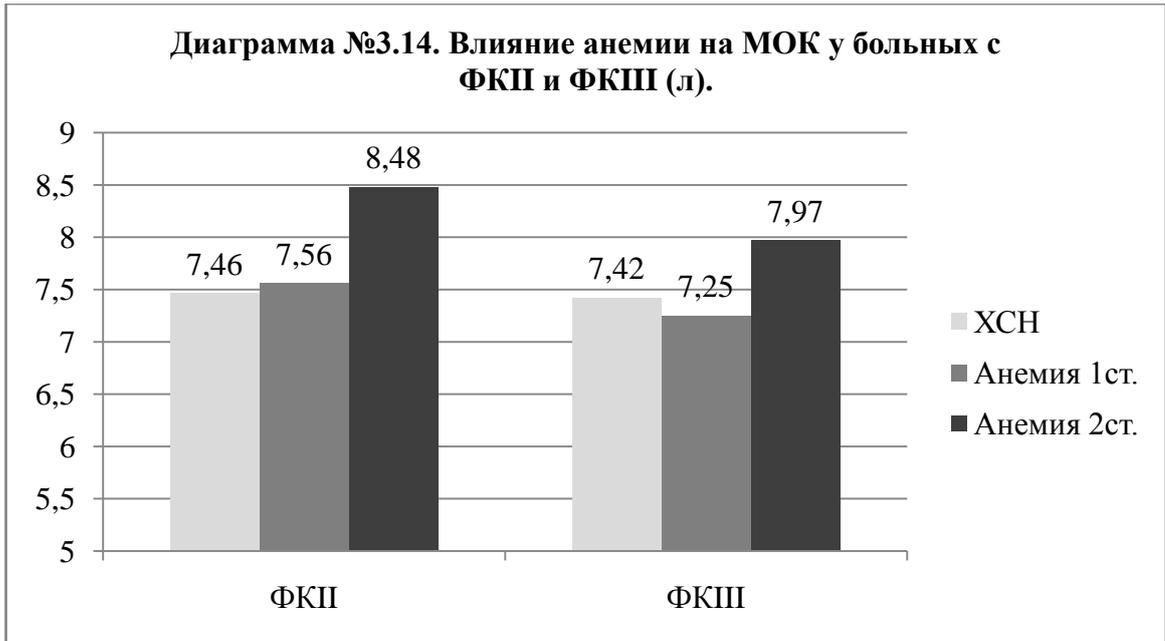
Анализ взаимосвязи величин ФВЛЖ и степени анемии выявил обратную корреляционную связь средней силы ($r=-0,37$) в подгруппе ФКП+ЖДА1ст. и обратную слабую связь ($r=-0,25$) в подгруппе ФКП+ЖДА2ст. Корреляционная связь между этими показателями в подгруппе ФКШ+ЖДА1ст. почти отсутствовала ($r=0,01$), а у больных в подгруппе ФКШ+ЖДА2ст. она оказалась обратной и сильной: $r=-0,77$.

Показатель УО ЛЖ имел тенденцию к снижению при наличии анемии первой степени, увеличиваясь с ростом тяжести анемического синдрома, причем данное явление наблюдалось в обеих группах. Среднее значение УО ЛЖ у больных с ФКП составило $102,2 \pm 4,8$ мл, что уменьшилось на 6% ($p>0,05$) в сочетании с анемией первой степени, составляя $96,0 \pm 5,3$ мл, увеличилось на 3% ($p>0,05$) в сочетании с анемией второй степени, составляя $105,7 \pm 4,0$ мл. Среднее значение УО ЛЖ у больных с ФКШ равнялось к $95,4 \pm 5,8$ мл, которое уменьшилось на 5% ($p>0,05$) в сочетании с анемией первой степени, составляя $90,7 \pm 4,7$ мл, увеличилось на 6,5% ($p>0,05$) в сочетании с анемией второй степени, составляя $102 \pm 6,0$ мл. Разницы между полученными значениями оказались недостоверными ($p>0,05$). Результаты показаны в диаг. 3.13.



Анализ корреляционной взаимосвязи между показателем УО ЛЖ и концентрацией гемоглобина показал обратную слабую ($r=-0,08$) и обратную сильную ($r=-0,79$) связь у больных с ФКП+ЖДА1ст. и ФКП+ЖДА2ст. соответственно. Данная связь оказалась прямой и слабой у больных в подгруппе ФКШ+ЖДА1ст. ($r=0,27$), а у больных в подгруппе ФКШ+ЖДА2ст. корреляционная связь почти не наблюдалась ($r=-0,04$).

Предрасполагая данными о ЧСС больных, нами был подсчитан также и минутный объем кровообращения (МОК). Аналогично УО ЛЖ данный показатель тоже имел тенденцию к увеличению у больных ХСН при наличии у них анемии второй степени. Среднее значение МОК у больных с ФКП составил $7,46 \pm 0,42$ л, которое почти не изменилось в сочетании с анемией первой степени ($7,56 \pm 0,52$ л) и увеличилось на 12% ($p > 0,05$) в сочетании с анемией второй степени, составляя $8,48 \pm 0,31$ л. А это значение у больных с ФКШ равнялось к $7,42 \pm 0,43$ л, почти не изменяясь в сочетании с анемией первой степени ($7,25 \pm 0,53$ л) и увеличиваясь на 7% ($p > 0,05$) в сочетании с анемией второй степени, составляя $7,97 \pm 0,46$ л. Диаг. 3.14.



Изучение взаимосвязи МОК с концентрацией гемоглобина обнаружило обратную корреляционную связь средней силы в подгруппе ФКП+ЖДА2ст. ($r=-0,64$) и прямую корреляционную связь средней силы в подгруппе ФКШ+ЖДА2ст. ($r=0,42$).

Рисунок 3.4. Портрет корреляционной взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и УО, ФВЛЖ, МОК у больных ХСН.

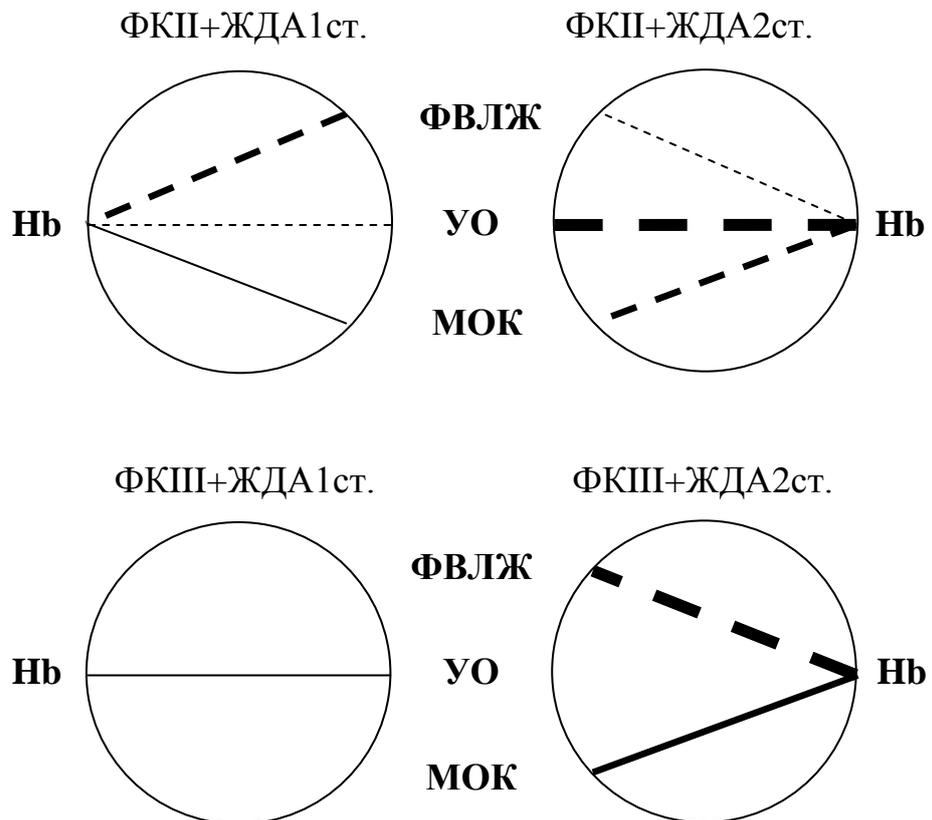


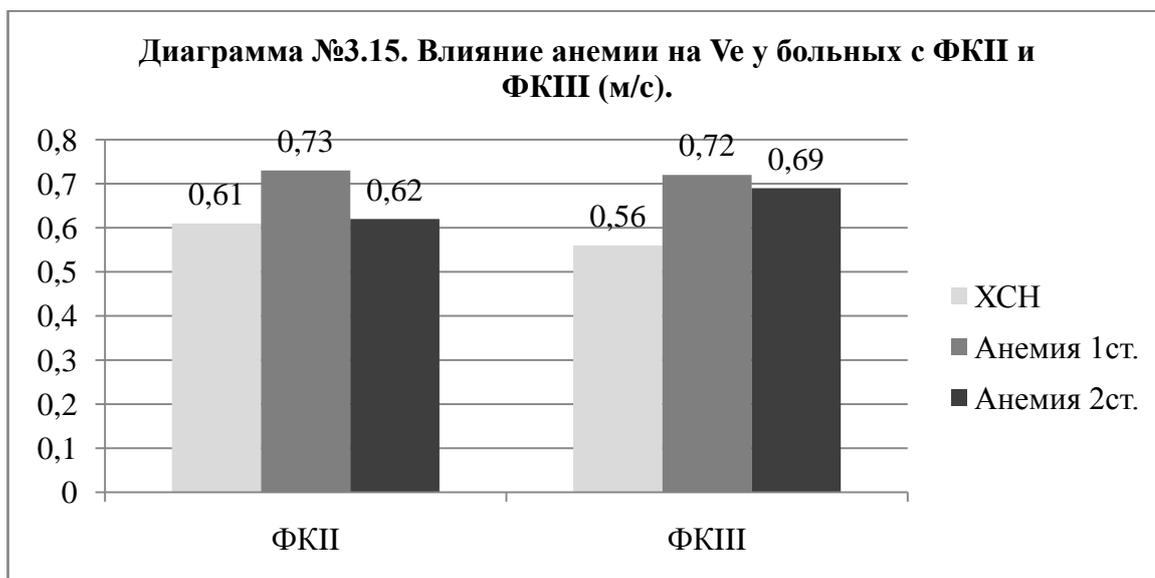
Таблица 3.5. Функциональные параметры сердца у больных ХСН ФКП и ФКШ в зависимости от наличия или отсутствия анемии. Все значения недостоверны ($p > 0,05$).

Подгруппы	КДРЛЖ (мм)	КСРЛЖ (мм)	КДОЛЖ (мл)	КСОЛЖ (мл)	ФВЛЖ (%)	УО (мл)	МОК (л)
ФКП	56±1,0	34,7±0,92	153±6,4	50,8±3,2	66,8±1,4	102,2±4,8	7,46±0,42
ФКП+ЖДА1ст.	52,6±1,48	33,7±1,22	147,5±8,7	51,5±4,7	65,7±1,3	96,0±5,3	7,56±0,52
ФКП+ЖДА2ст.	55,3±1,34	34±0,62	164,5±5,0	58,7±3,9	67,7±0,9	105,7±4,0	8,48±0,31
ФКШ	54,8±1,71	34,9±1,75	152±9,7	56,6±4,1	64,3±2,28	95,4±5,8	7,42±0,43
ФКШ+ЖДА1ст.	56,6±1,5	38,7±1,65	159,2±8,6	68,5±6,7	58,2±2,15	90,7±4,7	7,25±0,53
ФКШ+ЖДА2ст.	60,1±2,1	41,5±2,2	183,7±12,8	81,1±9,4	58,4±2,43	102±6,0	7,97±0,46

С помощью доплеровского метода исследования нами были изучены также скоростные параметры внутрисердечной гемодинамики больных ХСН как в сочетании с анемией первой и второй степеней, так без нее. При этом были исследованы скорость трансортального потока крови (VAo), скорость трансмитрального потока крови (так называемые E- и A-потоки), указывающие на скорость раннего и позднего наполнения желудочков, а также их соотношение (E/A), с помощью чего было определено наличие диастолической дисфункции ЛЖ, а при наличии последнего устанавливался его тип.

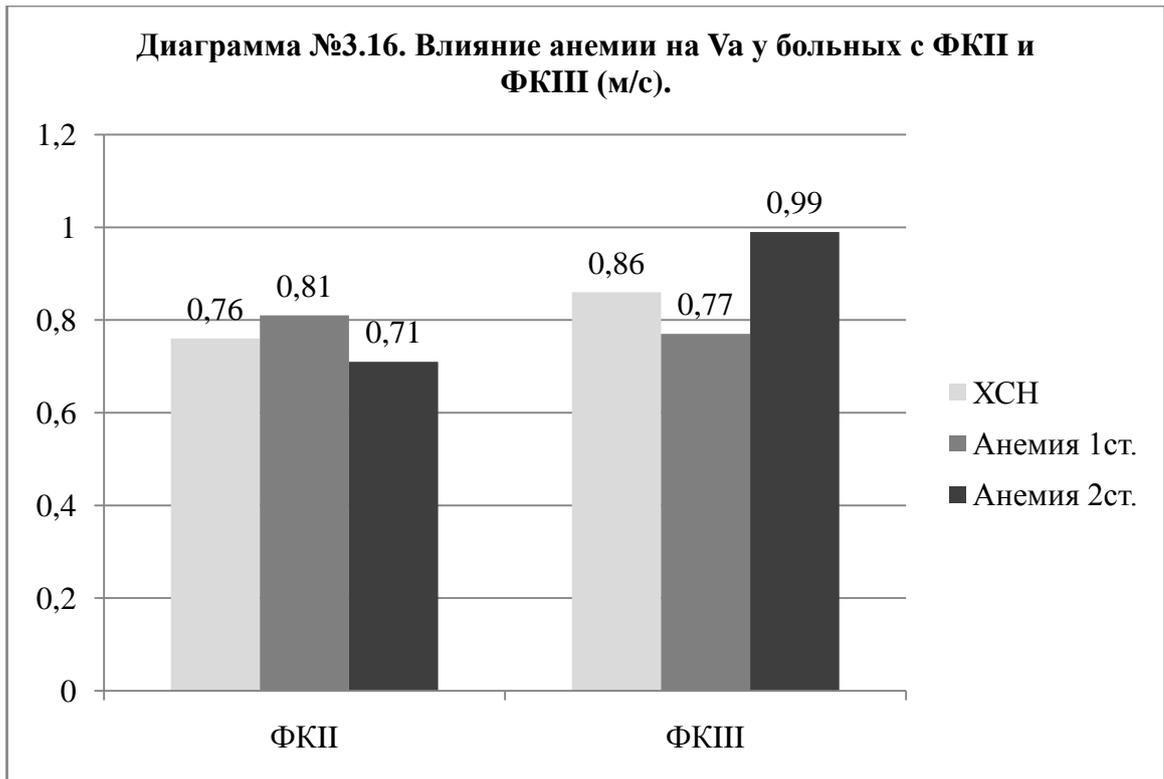
Изучение раннего трансмитрального потока крови выявило некоторое снижение этого показателя у больных ХСН; при присоединении анемического синдрома данный показатель увеличился, различаясь недостоверно. Так, V_e у больных с ФКП составил в среднем $0,61 \pm 0,06$ м/с. В сочетании с анемией первой степени эта скорость увеличилась на 16,5%, составляя $0,73 \pm 0,05$ м/с ($p > 0,05$), а в сочетании с анемией второй степени этот показатель был сопоставимым: $0,62 \pm 0,03$ м/с. Данная скорость у больных с ФКШ равнялась к $0,56 \pm 0,03$ м/с. В сочетании с анемией первой степени она увеличилась на 22%, составляя в среднем $0,72 \pm 0,05$ м/с ($p > 0,01$), а в сочетании с анемией второй степени увеличилась на 19% и составила $0,69 \pm 0,04$ м/с ($p > 0,01$). Как вид-

но достоверные различия наблюдались только у больных во второй группе с ФКШ. Данные приведены в диаг 3.15.



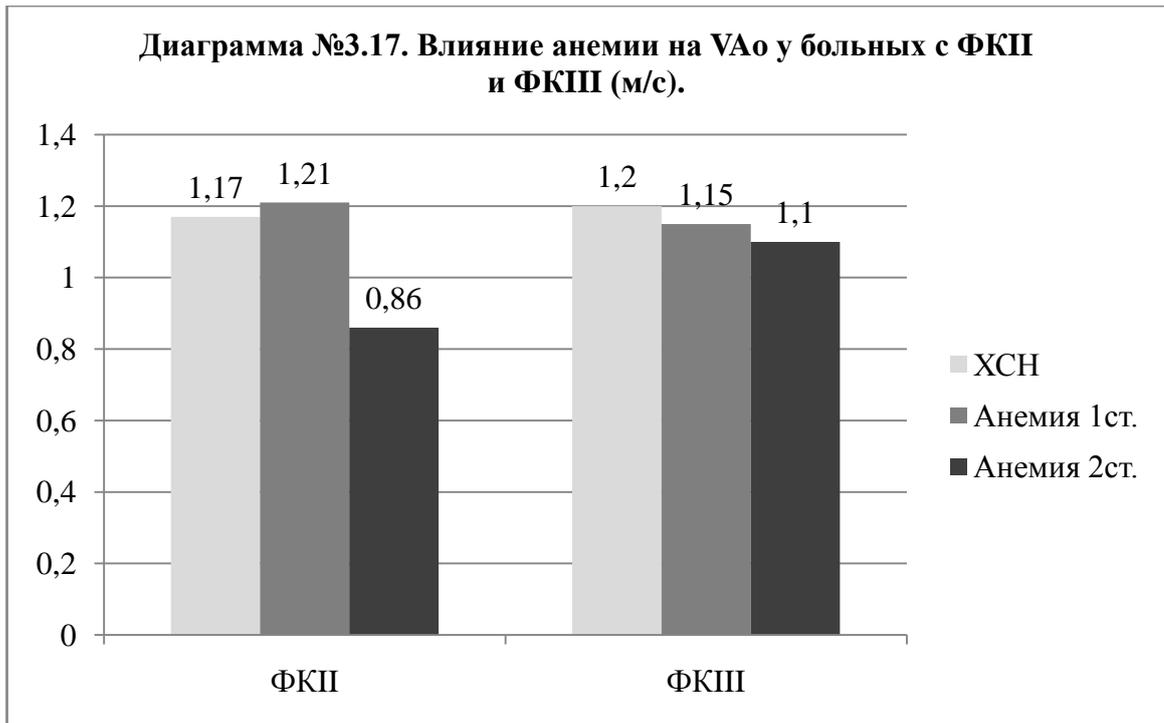
Корреляционная связь между V_e и концентрацией гемоглобина оказалась обратной средней силы в подгруппе ФКП+ЖДА1ст. ($r=-0,34$) и прямой средней силы в подгруппе ФКП+ЖДА2ст. ($r=0,48$). данная связь была обратной и прямой в подгруппах ФКШ+ЖДА1ст. и ФКШ+ЖДА2ст. ($r=-0,23$ и $r=0,14$ соответственно).

Среднее значение позднего трансмитрального потока крови в диастолу у больных с ФКП составило $0,76 \pm 0,07$ м/с, что является умеренно повышенным. Она оказалась повышенной на 6% ($p > 0,05$) при сочетании ХСН с анемией первой степени и составила $0,81 \pm 0,02$ м/с. А в сочетании с анемией второй степени эта скорость почти не менялась: $0,71 \pm 0,04$ м/с ($p > 0,05$). У больных с ФКШ средняя скорость позднего диастолического наполнения составила $0,86 \pm 0,04$ м/с, что является повышенным. А при сочетании с анемией первой и второй степеней данный показатель почти не менялся в первом случае ($0,77 \pm 0,05$ м/с) и оказался повышенным на 13% ($p = 0,05$) во втором случае, составляя $0,99 \pm 0,04$ м/с. Полученные различия оказались недостоверными ($p > 0,05$) за исключением у больных в подгруппе ФКШ+ЖДА2ст. ($p = 0,05$). Данные изображены в диаграмме 3.16.



Корреляционный анализ взаимосвязи между V_a и концентрацией гемоглобина обнаружил обратную слабую корреляционную связь в подгруппе ФКШ+ЖДА1ст. ($r=-0,24$) и прямую слабую корреляционную связь в подгруппе ФКШ+ЖДА2ст. ($r=0,19$). Во всех остальных подгруппах корреляционная связь почти отсутствовала.

Также нами было изучено скорость трансаортального потока крови в систолу. У больных с ФКП она составила $1,17 \pm 0,06$ м/с. При сочетании с анемией первой степени она равнялась к $1,2 \pm 0,04$ м/с ($p > 0,05$), а в сочетании с анемией второй степени наблюдалось уменьшение V_{Ao} на 26,5% и составила $0,86 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,001$). У больных с ФКШ трансаортальный поток составил $1,2 \pm 0,03$ м/с. В сочетании с анемией первой и второй степенью наблюдалась тенденция к уменьшению данного показателя на 4% ($p > 0,05$) и 8% ($p = 0,05$), составляя $1,15 \pm 0,04$ м/с и $1,1 \pm 0,04$ м/с соответственно. Данные изображены в диаг. 3.17.

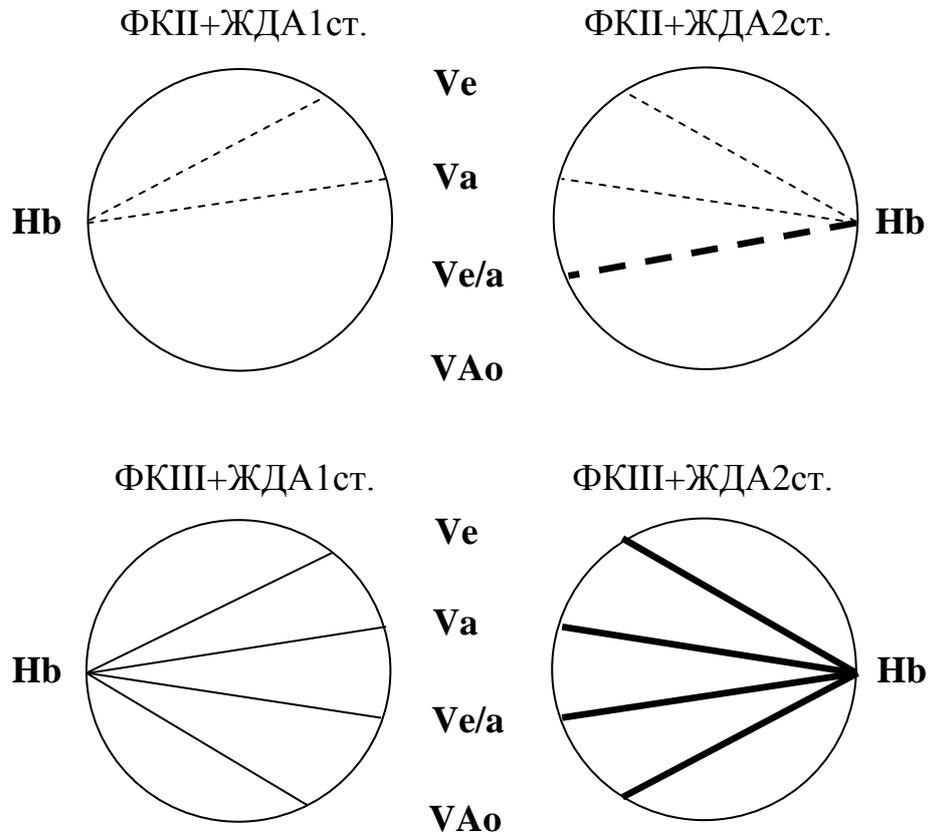


Анализ корреляционной связи между VАо и концентрацией гемоглобина у больных ХСН выявило прямую слабую связь ($r=0,22$) в подгруппе ФКП+ЖДА1ст. В подгруппе ФКП+ЖДА2ст. не наблюдалось какой либо корреляционной связи ($r=0,06$). Также наблюдалось отсутствие корреляционной связи в подгруппе ФКШ+ЖДА1ст. ($r=0,09$), а в подгруппе ФКШ+ЖДА2ст. данная связь оказалась обратной и средней силы ($r=-0,60$).

При анализе соотношения V_e/a нами было уточнено наличие ДДЛЖ и ее тип у больных ХСН в сочетании с анемией. Среди больных в основном встречался гипертрофический тип наполнения ЛЖ (гипертрофический тип ДДЛЖ) не зависимо от наличия или отсутствия у них анемии. При сочетании ХСН с анемией первой и второй степеней наблюдалась тенденция к увеличению псевдонормального типа ДДЛЖ.

Из полученных результатов был составлен портрет корреляционной связи между концентрацией гемоглобина и скоростными показателями внутрисердечной гемодинамики, рис. 3.4.

Рисунок 3.4. Портрет корреляционной взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и скоростными показателями гемодинамики у больных ХСН.



У больных с ФКП нормальный тип наполнения ЛЖ встречался в 3 (15%) случаях, гипертрофический тип – в 16 (80%) случаях, псевдонормальный тип – в 1 (5%) случае. При присоединении анемии первой степени картина менялась за счет увеличения количества псевдонормального типа до 4 случаев (до 20%), гипертрофический тип встречался в 13 (65%) случаях. А в сочетании с анемией второй степени доля псевдонормального типа составило 5 (25%) больных. Среди больных с ФКП нормальный тип наполнения ЛЖ встречалось у 2 (10%) больных, гипертрофический тип превалировал: 18 (90%) больных. При сочетании с анемией первой степени нормальный тип наполнения отсутствовал, гипертрофический тип составил основную часть больных – 15 (75%), также встречался псевдонормальный тип – 5 (25%) больных. При сочетании с анемией второй степени наблюдалась картина якобы «нормализации» диастолического наполнения ЛЖ: доля гипертрофического типа составило 18 (90%) больных, а количество псевдонормального типа умень-

шилось до 2 (10%) больных. Структура встречаемости типов ДДЛЖ у больных ХСН в сочетании с анемией и без нее изображена в диаграмме 3.18.

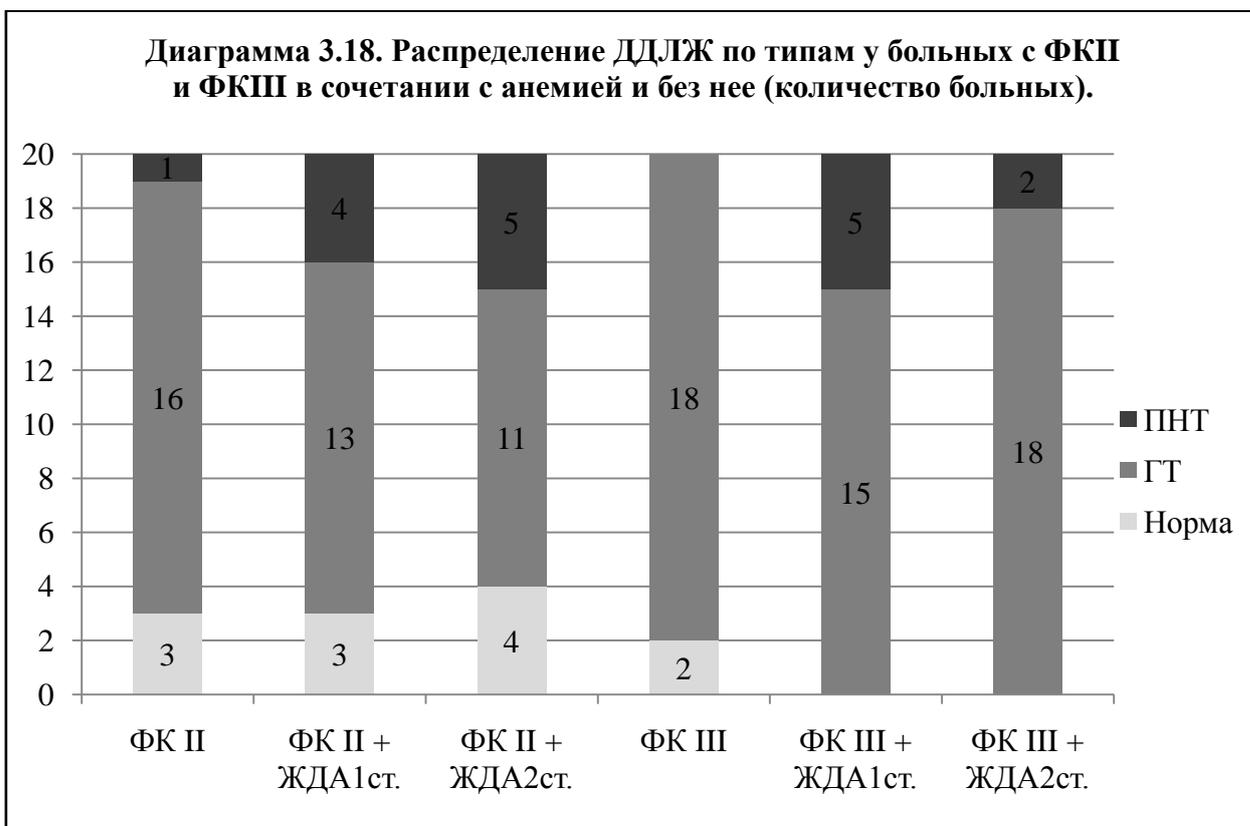


Таблица 3.6. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных ХСН ФКП и Ш в зависимости от наличия или отсутствия анемии.

Подгруппы	V_e (м/с)	V_a (м/с)	V_e/a	V_{Ao} (м/с)	Гиперт. ДДЛЖ	Псевдо- норм. ДДЛЖ
ФКП	$0,61 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,07$	$0,85 \pm 0,1$	$1,17 \pm 0,06$	16 (80%)	1 (5%)
ФКП+ЖДА1ст.	$0,73 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,06$	$1,2 \pm 0,04$	13 (65%)	4 (20%)
ФКП+ЖДА2ст.	$0,62 \pm 0,03$	$0,71 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,02$	11 (55%)	5 (25%)
ФКШ	$0,56 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,03$	18 (90%)	-
ФКШ+ЖДА1ст.	$0,72 \pm 0,05^{**}$	$0,77 \pm 0,05$	$1,29 \pm 0,4$	$1,15 \pm 0,04$	15 (75%)	5 (25%)
ФКШ+ЖДА2ст.	$0,69 \pm 0,04^{**}$	$0,99 \pm 0,04^*$	$0,71 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,04$	18 (90%)	2 (10%)

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявлено, что под влиянием существующей анемии у больных ХСН снижается их толерантность к физической нагрузке, которая проявляется в виде укорочения дистанции ТШХ. Укорочение этой дистанции с ростом функционального класса ХСН понятно. Теперь установлено, что при присоединении к общей картине ХСН анемии дистанция ТШХ достоверно уменьшается. Причем это напрямую коррелирует со степенью анемии. Видимо, данное явление связано с усугублением тканевой гипоксии, что и без анемии имеет солидное место в клинике ХСН. В итоге «гипоперфузионная» гипоксия усугубляется гемической гипоксией. Впрочем полученные результаты соответствовали литературным данным, приведенным Сильвербергом и соавт.

Ухудшение функционального состояния больных ХСН в сочетании с анемией (определенная с помощью опросника DASI) также указывает на анемический синдром как к предиктору ухудшения качества жизни, клинического состояния больных ХСН. Больные ХСН в сочетании с анемией разной степени имеют низкую толерантность к физической нагрузке, и следовательно, менее способны выполнять какую-либо работу в быту, обслуживать себя самостоятельно, словом жить полноценной жизнью. Это серьезно отражается на качестве жизни больных. Качество жизни больных в нашем исследовании с II и III функциональными классами ХСН было достоверно ниже на 32% и 24,2% соответственно в сочетании анемией второй степени. Также выявлено достоверное снижение данного показателя и в сочетании с анемией первой степени. Это показывает, что наличие анемии любой степени является предиктором ухудшения качества жизни больных ХСН.

Как показывают многочисленные исследования, и в нашем исследовании была выявлена тенденция к учащению сердечного ритма, что несомнен-

но приводит к быстрому израсходованию сердечного резерва. С одной стороны тахикардия в какой-то степени устраняет гипоперфузионные осложнения/проявления сердечной недостаточности, но необходимо учитывать, что при застойной сердечной недостаточности с нарушенной систолической функцией ЛЖ излишняя инотропная стимуляция не является благоприятным фактором, являясь тем самым прямым предиктором ухудшения клинического течения хронической сердечной недостаточности и повторной госпитализации.

Anand I.S., и Kuskowski M.A. наряду со взаимосвязью концентрации гемоглобина с такими показателями, как заболеваемость и смертность среди больных хронической сердечной недостаточностью, указывают также на изменение морфологических параметров левого желудочка (утолщение и ремоделирование). Однако наше исследование не обнаружило достоверное увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ, выявив лишь тенденцию к увеличению ТМЖП среди больных с ФКП и ТЗСЛЖ среди больных с ФКШ. Но даже и этот факт наводит на мысль о том, что несмотря на функциональный класс ХСН и степень сочетающейся анемии, последняя усугубляет уже запущенный процесс ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью.

В ходе изучения еще одного показателя ремоделирования миокарда - индекса ММЛЖ наблюдалось достоверное влияние анемического синдрома на данный показатель. Увеличение ИММЛЖ в зависимости от тяжести анемии выявлялось среди мужчин с ФКП и у женщин как с ФКП так и ФКШ. ИММЛЖ превышал нормы на 8,6% у мужчин с ФКП, на 14,7% и 15,5% у женщин с ФК II и III соответственно. Полученные данные согласуются с литературными данными (Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., MacLellan W.R., Borenstein J.).

В литературе почти не встречаются данные о ремоделировании миокарда под влиянием анемического синдрома среди больных хронической сер-

дечной недостаточностью. Анализируя полученные значения морфологических параметров сердца наших больных также было подсчитано значение относительной толщины стенок (ОТС), позволяющего судить о степени и типе ремоделирования миокарда левого желудочка. Выявлено, что у этой категории больных чаще всего встречается адаптивное ремоделирование ЛЖ. Но с ростом функционального класса ХСН и степени тяжести анемии достоверно увеличивается число дезадаптивного ремоделирования, особенно у больных с ФКШ в сочетании с анемией первой и второй степени.

Мировая литература пестрит данными об увеличении конечнодиастолических, конечносистолических размеров с увеличением объемных показателей левого желудочка (Mozaffarian D.; Ronco C.; Silverberg D.S., Wexler D.). Аналогично этим данным, наше исследование обнаружило достоверное увеличение КДР и КСР (также КДО и КСО) при ХСН ФКШ в сочетании с анемией второй степени на 11,8% и 15,6% (также на 17,2% и 30,8%) соответственно, чем у больных только с ХСН. Среди больных с ФКШ наблюдалась лишь тенденция к увеличению этих параметров.

Согласно данным, приведенным Silverberg D.S. и колл., фракция выброса ЛЖ у больных ХСН зависит от наличия и степени анемии, прямо коррелируя с концентрацией гемоглобина. Наши результаты подтвердили еще раз этот факт и обнаружено что ФВЛЖ под влиянием анемии второй степени уменьшается на 12% у больных с ФКШ и на 17% у больных с ФКШ. Это лишний раз доказывает усугубление течения хронической сердечной недостаточности среди больных имеющих анемию различной степени.

Аналогично ФВЛЖ ударный объем левого желудочка также уменьшался под влиянием анемии, прямо коррелируя со степенью последней, т.е. с ростом степени тяжести анемии УО тоже уменьшался. Правда различий достоверных выявить не удалось и это уменьшение носило характер тенденции, но данная тенденция согласуется с литературными данными (Androne A.S., Katz S.D., Lund L., et al.).

При изучении влияния анемии на скоростные параметры сердца у больных ХСН (так называемые, показатели систолической и диастолической функции сердца) также выявлено значительное влияние анемического синдрома. Так например, скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ возрастал при присоединении анемии и зависел от степени анемии. Тем не менее, значения различались не достоверно, за исключением группы больных с ФКШ + анемия второй степени: V_e увеличивалось на 17,6%. Полученные результаты указывают на затруднение наполнения ЛЖ кровью во время диастолы. Тем самым выявлена роль анемии в развитии диастолической дисфункции левого желудочка у больных ХСН. В данном случае важнее значение имеет не столько функциональный класс ХСН, а сколько степень сочетающейся анемии.

Скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, аналогично скорости раннего наполнения, тоже оказалась увеличенной у больных ХСН в сочетании с анемией, особенно второй степени. Она увеличилась на 12,6% и 13,1% у больных с ФКП и III, соответственно.

Такие изменения скоростных параметров внутрисердечной гемодинамики свидетельствуют о развитии и прогрессировании ДДЛЖ среди данной категории больных, что, несомненно, отражается на клиническом состоянии и качестве жизни больных. Развитие ДДЛЖ под влиянием анемии, видимо, происходит из-за гипоперфузионной и гемической гипоксии миокарда, в результате чего нарушается способность миокарда достаточно расслабляться (нарушается так называемая люцитропность сердечной мышцы). Учитывая тот факт, что проблема ДДЛЖ является актуальной и активно изучаемой на сегодняшний день, можно сказать, что этиологически любая анемия является фактором, приводящим к ДДЛЖ и следовательно к прогрессированию ХСН.

Наряду с трансмитральным потоком также был исследован трансаортальный поток, точнее его скорость. Было обнаружено, что под влиянием анемии второй степени скорость трансаортального потока крови во время

систола уменьшается. Этот показатель уменьшился на 36% и 9% под влиянием анемии второй степени у больных с ФК II и III соответственно. Снижение этой скорости, несмотря на инотропную стимуляцию анемии на миокард, указывает на ухудшение систолической функции ЛЖ у больных ХСН, когда ХСН сочетается с анемией второй степени. Видимо, хроническая гемическая гипоксия миокарда приводит кардиомиоциты в состояние, близкое к гибернации, чем и объясняется систолическая недостаточность ЛЖ. это проявляется в увеличении КСР и КСО, снижении фракции выброса и ударного объема ЛЖ. Будучи предиктором систолической дисфункции, анемия ухудшает течение заболевания и качество жизни.

Изучение корреляционной взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и исследуемых параметров выявило прямые и сильные корреляционные связи между концентрацией гемоглобина и ФВЛЖ и дистанцией теста шестиминутной ходьбой. А связь между гемоглобином и ТМЖП и ИИММЛЖ оказалась сильной и обратной. Эти все данные касались только для больных с ФК III. Также выявлено множество корреляционных связей средней силы между концентрацией гемоглобина и КДО (обратная), отношением V_e/a (прямая), результатом опросника DASI (прямая), результатом опросника Minnesota, ТМЖП (обратная), ИММЛЖ (обратная), ФВЛЖ (прямая), КДО (обратная), дистанцией ТШХ (прямая).

Резюмируя исследование можно сказать, анемия любой этиологии и степени, если она сочетается с хронической сердечной недостаточностью, достоверно влияет на структурные и функциональные параметры сердца, ухудшая их, тем самым, усугубляя тяжесть течения ХСН. Это в конечном итоге приводит к ремоделированию ЛЖ, проявляясь в клинике уменьшением толерантности больных к физической нагрузке, резким ограничением функциональных возможностей их. Это, следовательно ограничивает социальную адаптацию больных, создавая трудности в ежедневной бытовой жизни и конечно способствуют к ухудшению качества жизни.

ВЫВОДЫ

1. Наличие анемического синдрома ухудшает течение ХСН, что проявляется в укорочении дистанции ТШХ и уменьшении функциональных возможностей больных, а также ухудшает качество жизни в зависимости от степени тяжести анемии.
2. У больных хронической сердечной недостаточностью под влиянием анемического синдрома наблюдается изменение геометрии левого желудочка, что проявляется в увеличении ИММЛЖ и дезадаптивном ремоделировании левого желудочка.
3. Анемия ухудшает функциональное состояние сердца у больных ХСН, чему свидетельствует тенденция к уменьшению фракции выброса и ударного объема ЛЖ. С нарушением скоростных параметров внутрисердечной гемодинамики анемия приводит к диастолической дисфункции ЛЖ или усугубляет при ее наличии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным хронической сердечной недостаточностью следует проводить общий анализ крови с тщательным исследованием концентрации гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов со средней концентрацией гемоглобина в эритроцитах. Выявленную у этих больных анемию любой этиологии считать за фактор, усиливающий процесс ремоделирования миокарда, приводящий к ухудшению течения болезни.
2. При проведении нагрузочных тестов, позволяющих определить функциональный класс и работоспособность пациентов ХСН, обязательно нужно учитывать влияние анемического синдрома на данные параметры. Также это влияние следует брать во внимание во время эхокардиографии у больных ХСН.
3. Так как анемия является предиктором плохого исхода хронической сердечной недостаточности, она неотлагательно должна корректироваться параллельно со стандартным лечением ХСН. В этом случае наибольший эффект получается от парентерального введения препаратов содержащих железо, приема препаратов, стимулирующих гемопоэз (препараты эритропоэтина).
4. Необходимо провести правильную и длительную диуретическую терапию у больных ХСН, так как при ХСН происходит разжижение крови (гемодилюция) в силу задержке натрия и воды в организме. Данное состояние усугубляет итак существующую тканевую гипоксию в случае сочетания ХСН с анемией. Поэтому комбинация диуретиков с препаратами железа является правильной и целесообразной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. et al. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor- α . *Circulation*. 1999. V. 100. P. 1983-1991.
2. Alexander M, Grumbach K, Remy L, Rowell R, Massie BM. Congestive heart failure hospitalizations and survival in California: patterns according to race/ethnicity. *Am Heart J*. 1999;137(5):919–927.
3. Alexander M., Grumbach K., Remy L. et al. Congestive heart failure hospitalization and survival in California patterns according to race ethnicity. *Am. Heart J*. 1999; 137: 919-927.
4. Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S., Florea V.G., Glazer R.D., Hester A., Chiang Y.T., Akhay N., Maggioni A.P., Opasich C., Latini R., Cohn G.N. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with CHF: results from Val HeVT. *Circulation* 2005 b; 112: 1121-1127.
5. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(2): 226–229.
6. Califf R.M., Cohn J.N. Cardiac protection: evolving role of angiotensin receptor blockers. *Am. Heart J*. 2000. V. 139. P. S15-S22.
7. Doehner W., Bunck A.C., Rauchhaus M. et al. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow. *Eur. Heart J*. 2007. V. 28. P. 821-828.
8. Downie P.F., Talwar S., Squire I.B. et al. Prolonged stability of endogenous cardiotrophin-1 in whole blood. *Metabolism*. 2001.V. 50. P. 237-240.
9. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685–691.
10. Florea V.G. Classifying systolic and diastolic heart failure. *JAMA*. 2007. V. 297. P. 1058-1059.
11. Furchgott R.F., Zavadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980. V. 288. P. 373-376.
12. Gavras H., Brunner H.R. Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. *Hypertension*. 2001. V. 37. P. 342-345.

13. Genth-Zotz S, Bolger AP, Anker SD. Tumor necrosis factor alpha in chronic heart failure. Clinical manifestation and therapeutic possibilities. *Herz*. 2001;26(7):437–446.
14. Goldhaber J.L., Kim K.H., Natterson P.D. et al. Effects of TNF- α on (Ca²⁺) and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1996;271:H1449-H1455.
15. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26 (22):2472.
16. Gulik T.S., Chung M.K., Pieper S.J. et al. Interleukin I and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte β -adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6753-6757.
17. Helwig B.G., Musch T.I. et al. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2007. V. 292. P. R1165-R1173.
18. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(11): 1780–1786.
19. Ishany A., Weinhandl E., Zhao Z., Gilbertson D.T., Collins A.J., Yusuf S., Herzog C.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:391-399.
20. Iversen PO, Woldbaek PR, Tonnessen T, Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282(1):R16–R172.
21. Johnson RA, Waddelow TA, Caro J, Oliff A, Roodman GD. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood*. 1989;74(1):130–138.
22. Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure. *J. Cardiol*. 2003; 91: 888- 891.
23. Kannel WB. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J*. 1987;8 Suppl:F23–F26.
24. Klotz S., Danser A.H.J., Foronjy R.F. et al. The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on the extracellular collagen matrix during left ventricular assist device support in patients with end-stage heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007.V. 49. P. 1166-1174.

25. Komajda ML, Anker S.D., Charlesworth A., et al. The Impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure; results from COMET *Eur Heart J* 2006; 27:1440-1446.
26. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Chamber Quantification. A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, the Task Force on Chamber Quantification and the European Association of Echocardiography // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006/ - Vol. 7. – P. 79-108.
27. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, et al. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):510–517.
28. Levine B., Kalman J., Mayer I et al. Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1090;223:236-241.
29. Libe L., Hausdorff J.M., Knight E. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2000. V. 139. P. 94-100.
30. Mc Murray J.J., Stewart J. Epidemiology, etiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.2. Ezekowits J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. Insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107:223-225.
31. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004;109(8):1004–1009.
32. Miller L.W., Myssov E.D. Epidemiology of heart failure. *Cardiol. Clin.* 2001; 19: 547-555.
33. Mohler E.R., Sorensen L.C., Ghall J.K. et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE heart failure trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:35-41.
34. Mozaffarian D., Nye R., Levy W.C. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1933-1939.
35. Murray D.R., Freeman G.L. Tumor necrosis factor- α induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs. *Circ Res* 1996;28:964-971.
36. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J-S. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. P. 457-462.

37. Nesto R.W., Kowalchuck G.J. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia// *Amer. J. Cardiology.* – 1987. – Vol. 57. – P. 230-270.
38. Ni H., Toy W., Burgess D. et al. Comparative responsiveness of short – Form 12 and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in patients with heart failure // *J. Card. Failure.* – 2000. – Vol. 6 (2). – P. 83-91.
39. Nishimura R.A. Jaber W. Understanding «diastolic heart failure»: the tip of the iceberg. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 49. P. 695-697.
40. Noguchi N., Nishino K., Niki E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation // *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59 (9): - P. 1069-1076.
41. Packer M. How should physician view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am. J. Cardiol.* 1993; V. 71: 3-11.
42. Pagani F.D., Baker L.S., Hsi C. et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- α in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992; 90: 389-398.
43. Parmley W.W. Surviving heart failure: Robert L. Frye lecture. *Mayo Clin. Proc.* 2000. V. 75. P. 111-118.
44. Pfeffer M.A. Enhancing cardiac protection after myocardial infarction: rationale for newer clinical trials of angiotensin receptor blockers. *Am. Heart J.* 2000. V. 139. P. S23-S28.
45. Pitt B., Williams G., Remme W. et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2001. V. 15. P. 79-87.
46. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood.* 1979;54(4):877–884.
47. Remme W.J., Torp-Pedersen C., Cleland J.G.F. et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 49. P. 963-971.
48. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *European Society of Cardiology //Eur Heart J* 2002;22: - P. 1527-1560.
49. Robinson B. Cost of anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51 (3 Suppl): S14-7.

50. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am CollCardiol*. 2008;52(19):1527–1539.
51. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. *Nat ClinPractNephrol*. 2008;4(6):310–311.
52. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med*. 2008;34(5):957–962.
53. Rostagno C., Olivo G., Comeglio M et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure comparison with other methods of functional evaluation // *Eur. J. Heart Failure*. – 2003. – Vol. 5. – P. 247-252.
54. Sanderson J.E. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007. V. 93. P. 155-158.
55. Sandhu A., Soman S., Hudson M., Besarab A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? *Vascular Health and Risk Management* 2010;6 237-252.
56. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat ClinPractNephrol*. 2007 Dec;3(12):637.
57. Sharma R., Anker S.D. the 6-minute walk test and prognosis in chronic heart failure-the available evidence // *Eur Heart J*. -2001.-Vol.22.-P.445-448.
58. Silva RP, Barbosa PH, Kimura OS, et al. Prevalence of anemia and its association with cardio-renal syndrome. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):232–236.
59. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004; 17: 749-760.
60. Silverberg DS, D W, A I. The Cardio Renal Anemia (CRA Syndrome: Congestive heart failure, Chronic Kidney Insufficiency, and Anemia. *Dialysis Times*. 2004;10(1):1–8.
61. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Perit Dial Int*. 2001;21 Suppl 3:S236–S240.
62. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am CollCardiol*. 2000;35(7):1737–1744.

63. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1775–1780.
64. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006;113(20):2454–2461.
65. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002;86(1):115–121.
66. Tong EM, Nissenson AR. Erythropoietin and anemia. *Semin Nephrol.* 2001;21(2):190–203.
67. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1201–1206.
68. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 2000. V. 139. P. S2-S8.
69. Van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):63–67.
70. Vaziri ND. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(1):1–8.
71. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol.* 1994;74(5):468–473.
72. Wang J., Kurrelmeyer K.M., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 49. P. 88-96.
73. Yokoyama T., VacaL., Rossen R.D. et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92:2303-2312.
74. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 342. P. 145-153.
75. Zile M.R., LeWinter M.M. Left ventricular end-diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 49. P. 982-985.

76. Абдуллаев Т.А., Цой И.А. Распространенность и причины развития анемии у больных ХСН. Кардиология Узбекистана. 2010; №1: 49-52.
77. Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца. Сердечная недостаточность. 2000. № 2. С. 48-50.
78. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г. и др. От Общества специалистов по СН и секции по СН ВНОК. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). 2010. Режим доступа: <http://www.ossn.ru>.
79. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология.-2002, №5. -С.92-95.
80. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. Терапевт.арх. 1994. № 9. С. 3-7.
81. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность. 2000; №2: 40-44.
82. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Consilium Medicum, 2002. Том 4, №3. <http://http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/12154/>.
83. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Терапевт.арх. 2000; №4: 77-80.
84. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М: Ньюдиамед 2001;168.
85. Гончарова Е.В., Говорин А.В., Кузьмин А.Г., Баркан В.С., Филев А.П. Структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической железодефицитной анемией // Кардиология. 2008; №5: 46-50.
86. Дворецкий Л.И., Желнов В.В., Дятлов Н.В. Клиническое значение анемии у больных сердечной недостаточностью // Сеченовский вестник. – 2010. - №2. – С.: 56-60.
87. Дворецкий Л.И., Желнов В.В., Дятлов Н.В. Ремоделирование гемодинамики у пациентов с хронической анемией // Клиническая физиология кровообращения. – 2010.-№4.-С.:48-52.
88. Желнов В.В., Дятлов Н.В. Влияние анемии на сократимость миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Материалы V конгресса «Сердечная недостаточность 2010». – Сборник тезисов. – С.: 27-28.

89. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. Бюллетень сибирской медицины, 2007; №4: 71-79.
90. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. Терапевт. арх. 2002. № 12. С. 15-18.
91. Лирман А.В., Стренев Ф.В. Состояние миокарда при умеренно выраженной железодефицитной анемии. Клиническая медицина 1986;2:89-91.
92. Луговская С.А. Патогенез и диагностика анемий при хронических заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 1997;112: 19-22.
93. Мазур М.А. Хроническая застойная сердечная недостаточность. MedicalMarket. 1998; №29: 4-8.
94. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время β -адреноблокаторов. Кардиология. 1998; №12: 4-11.
95. Мареев В.Ю.. Результаты наиболее интересных исследований по проблеме сердечной недостаточности в 1999 году // Ж. Сердечная недостаточность. 2000; Т.1, №1: -С. 8-17.
96. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология. 1999. № 3. С. 66-73.
97. Рахимов А.З. Клиническое значение использования негликозидного инотропного препарата левосимендана в комплексном лечении больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью. <http://www.dissercat.com/content/klinicheskoe-znachenie-ispolzovaniya-neglikozidnogo-inotropnogo-preparata-levosimendana-v-ko>.
98. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Литтера, 2004. 972 с.
99. Сучков В.Н., Суворова С.А., Серов В.А., Нефедов А.В. Распространенность хронической болезни почек среди больных с хронической сердечной недостаточностью. Здоровая Россия. http://здоровыйульяновск.рф/-pub/index.php?option=com_content&view=article&id=140:2011-04-22-06-56-47&catid=43:orgzdravo&Itemid=67.
100. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность: новые аспекты патогенеза, диагностики и вторичная профилактика. Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография, посвященная 25-

летию НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН / Под общ.ред. Р.С. Карпова. Томск: СТТ, 2005. Гл. 4. С. 218-268.

101. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Степачева Т.А. и др. Диастолическая сердечная недостаточность: современные представления о патогенезе, клиника, диагностика и лечение. Томск: Изд-во Том.ун-та, 2001. 60 с.
102. Шарафитдинходжаева Г.Н. Автореферат «Внекардиальные подходы к повышению эффективности лечения больных тяжелыми стадиями недостаточности кровообращения». – 2007. С.:15-16.
103. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г. Диастолическая функция левого желудочка. М: ГЭОТАР-МЕД 2002;240.