

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.12-008.46+616.12-072

А.А. Купряшов, М.И. Ривняк, Н.Н. Колоскова, Л.А. Глушко, В.А. Мироненко, Л.А. Бокерия

Факторы, определяющие физическую работоспособность больных с недостаточностью кровообращения и анемией

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Купряшов Алексей Анатольевич, доктор мед. наук, заведующий отделением;
orcid.org/0000-0001-7673-4762

Ривняк Марина Ивановна, врач-кардиолог

Колоскова Надежда Николаевна, канд. мед. наук, заведующая отделением

Глушко Людмила Александровна, канд. мед. наук, руководитель группы;
orcid.org/0000-0002-3583-3366

Мироненко Владимир Александрович, доктор мед. наук, заведующий отделением;
orcid.org/0000-0003-1533-6212

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН и РАМН, президент;
orcid.org/0000-0002-6180-2619

Цель исследования – изучение зависимости физической работоспособности от нарушений гемодинамики и выраженности анемии.

Материал и методы. В проспективное обсервационное когортное исследование включены 79 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Зависимыми (прогнозируемыми) переменными являлись: функциональный класс физической работоспособности, оцененный в тесте 6-минутной ходьбы и на основании пикового потребления кислорода при помощи кардиореспираторного теста. В качестве независимых переменных (ковариат) рассматривались показатели морфофункционального состояния левого желудочка, гематологические параметры и характеристики метаболизма железа (сывороточные концентрации железа, трансферрина, ферритина).

Результаты. При оценке физической работоспособности на основании теста 6-минутной ходьбы показано, что более высокое пиковое потребление кислорода ($s=0,767$), большие сывороточные концентрации железа ($s=0,524$) и трансферрина ($s=0,368$) обеспечивали более высокую толерантность к нагрузке. Тогда как зависимость от анаэробного порога ($s=-0,066$) и гематокрита ($s=-0,024$) была обратной. При оценке физической работоспособности на основании кардиореспираторного теста выявлено, что более высокие потребление кислорода в покое ($s=0,288$) и анаэробный порог ($s=0,608$), а также гематокрит ($s=0,266$) позволяют предполагать большую толерантность к физической нагрузке, тогда как VE/VO_2 ($s=-0,326$), VE/VCO_2 ($s=-0,199$), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) ($s=-0,218$), сывороточное железо ($s=-0,061$) имели негативное прогностическое значение. Установлено, что в зависимости от КДО ЛЖ, гематокрита, концентрации сывороточного железа и трансферрина больные с сердечной недостаточностью могут быть объединены в три кластера: с минимальными лабораторными и гемодинамическими нарушениями, преимущественно с гемодинамическими нарушениями и преимущественно с дефицитом железа.

Заключение. Уровень трансферрина менее 200 мг/дл у больных с НК-ассоциированной анемией указывает на необходимость лабораторного изучения обмена железа, а КДО ЛЖ более 300 мл – на преимущественный вклад гемодилуции в снижение концентрации гемоглобина.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; дефицит железа; анемия; физическая работоспособность.

Для цитирования: Купряшов А.А., Ривняк М.И., Колоскова Н.Н., Глушко Л.А., Мироненко В.А., Бокерия Л.А. Факторы, определяющие физическую работоспособность больных с недостаточностью кровообращения и анемией. *Креативная кардиология*. 2019; 13 (4): 349–62. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-4-349-362

Для корреспонденции: Купряшов Алексей Анатольевич; E-mail: aakupryashov@bakulev.ru

А.А. Kupryashov, M.I. Rivnyak, N.N. Koloskova, L.A. Glushko, V.A. Mironenko, L.A. Bockeria

Factors determining the physical performance of patients with heart failure and anemia

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Aleksey A. Kupryashov, Dr. Med. Sc., Head of Department; orcid.org/0000-0001-7673-4762

Marina I. Rivnyak, Cardiologist

Nadezhda N. Koloskova, Cand. Med. Sc., Head of Department

Lyudmila A. Glushko, Cand. Med. Sc., Head of Group; orcid.org/0000-0002-3583-3366

Vladimir A. Mironenko, Dr. Med. Sc., Head of Department; orcid.org/0000-0003-1533-6212

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS and RAMS, President;

orcid.org/0000-0002-6180-2619

Objective. To study is the prognoses of tolerance to exercise capacity depending on impaired hemodynamics and severity of anemia.

Material and methods. The prospective observational cohort study included 79 patients with chronic heart failure. The dependent variables were the functional physical performance class, assessed in a 6-minute walk test and based on the determination of peak oxygen consumption using a cardiorespiratory test. Indicators of morpho-functional state of the left ventricle, hematological parameters and characteristics of iron metabolism (iron, transferrin, ferritin) were considered as independent variables.

Results. When assessing physical performance on the basis of a 6-minute walk test, it was shown that higher peak oxygen consumption ($c = 0,767$), higher concentrations of iron ($c = 0,524$) and transferrin ($c = 0,368$) provided a higher load tolerance, while the anaerobic threshold ($c = -0,066$) and hematocrit ($c = -0,024$) affected it negatively. When assessing physical performance on the basis of the cardiorespiratory test, it was revealed that higher oxygen consumption at rest ($c = 0,288$) and anaerobic threshold ($c = 0,608$), as well as hematocrit ($c = 0,266$), suggest a greater tolerance to physical activity, while VE/VO_2 ($c = -0,326$), VE/VCO_2 ($c = -0,199$), end-diastolic volume (EDV) of left ventricular (LV) ($c = -0,218$), serum iron ($c = -0,061$) had negative prognostic value. It was shown that, depending on EDV LV, hematocrit, serum iron and transferrin concentrations, patients with heart failure can be combined into three clusters: with minimal laboratory and hemodynamic disorders, mainly with hemodynamic disorders and mainly with iron deficiency.

Conclusion. The level of transferrin less than 200 mg/dl in patients with heart failure associated with anemia should suggest the elimination of disorders of iron metabolism, and LV EDV more than 300 ml indicates a predominant contribution of hemodilution to a decrease in hemoglobin concentration.

Keywords: heart failure; ferropenia; anemia; exercise capacity.

For citation: Kupryashov A.A., Rivnyak M.I., Koloskova N.N., Glushko L.A., Mironenko V.A., Bockeria L.A. Factors determining the physical performance of patients with heart failure and anemia. *Creative Cardiology*. 2019; 13 (4): 349–62 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-4-349-362

For correspondence: Aleksey A. Kupryashov; E-mail: aakupryashov@bakulev.ru

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

Received December 3, 2019
Accepted December 11, 2019

Введение

Анемия – частый спутник недостаточности кровообращения (НК), ее выявляемость у данной категории больных колеблется от 30 до 60% [1, 2] и достигает 40–50% у пациентов, которые нуждаются в кардиохирургических операциях [3, 4]. Причины НК-ассоциированной анемии мультиморбидные. Это и нарушение метаболизма железа [5] (как абсолютный его дефицит, так и нарушение распределения), и снижение чувствительности предшественников эритроцитов [6] к ростовым факторам, и угнетение костного мозга цитокинами [7], почечная дисфункция [8–11], дефицит витамина B_{12} или фолатов [12], активация эритроцитоза и т. д. [6]. Наличие НК-обусловленной гемодилуции дало по-

вод говорить о псевдоанемии у данной категории больных [2]. При этом недостаточно оценивать лишь концентрацию гемоглобина, поскольку и морфология эритроцитов, степень их анизоцитоза, является фактором, обуславливающим нарушения транспорта газов. Но, независимо от причины, анемия сопряжена с негативным прогнозом для пациентов с сердечной недостаточностью [13].

Очевидно, что и нарушения гемодинамики, и снижение количества кислородоносителя, приводящие к персистированию гипоксии, ограничивают физическую работоспособность, негативно сказываются на показателях энергетического обмена [14]. Однако изучения вклада каждого из этих факторов в снижение толерантности к нагрузке ранее не проводилось. Отсутст-

вие же подобных данных, а также объективных способов выявления ведущего механизма снижения физической работоспособности у больных с НК-ассоциированной анемией исключает возможность целенаправленной терапии.

Целью нашего исследования стало изучение зависимости физической работоспособности от нарушений гемодинамики и выраженности анемии.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное наблюдательное когортное. Проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование включались больные с сердечной недостаточностью, обусловленной пороками клапанов сердца и/или ишемической болезнью сердца. Сердечная недостаточность диагностировалась на основании наличия структурных нарушений сердца, сопровождающихся снижением фракции выброса и/или повышением концентрации натрийурети-

ческого пептида В-типа (В-НУП) более 35 пг/мл. Критериями невключения были наличие аортального стеноза с градиентом более 180 мм рт. ст., поражение ствола левой коронарной артерии, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,7 м².

Прогнозируемыми (зависимыми) переменными являлись функциональный класс (ФК) физической работоспособности, оцененный в тесте 6-минутной ходьбы (в связи с незначительным числом больных и несущественными различиями I и II ФК были объединены) [15] и на основании определения пикового потребления кислорода [16].

В исследование были включены 79 пациентов (47 мужского и 32 женского пола). Возраст пациентов варьировал от 14 лет до 81 года (средний возраст $49,8 \pm 16,4$ года). Основные клинические, инструментальные и лабораторные показатели пациентов представлены в таблице 1.

Оценка толерантности к физической нагрузке осуществлялась при помощи кардиореспираторного теста и теста 6-минутной ходьбы.

Кардиореспираторный нагрузочный тест (эргоспирометрию) проводили на анализа-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (n = 79)

Параметр	Значение
Возраст, лет	49,8 ± 16,4
Площадь поверхности тела, м ²	1,9 ± 0,2
EuroSCORE	6,5 [2,9; 12,9]
Пол	
мужской	47 (59,5%)
женский	32 (40,5%)
Этиология сердечной недостаточности	
инфекционный эндокардит, в том числе протезный	14 (17,7%)
кардиомиопатия	22 (27,8%)
дисфункция протезов клапанов сердца	12 (15,2%)
патология восходящей аорты	7 (8,9%)
порок одного клапана	15 (19,0%)
порок более чем одного клапана	4 (5,1%)
ишемическая болезнь сердца	6 (7,6%)
Тест 6-минутной ходьбы, м	286,1 ± 108,5

Параметр	Значение
ФК НК по NYHA	
I	2 (2,5%)
II	29 (36,7%)
III	30 (38,0%)
IV	18 (22,8%)
Легочная гипертензия	37 (46,8%)
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	2 (2,5%)
Сопутствующие заболевания	
артериальная гипертензия	64 (81,0%)
печеночная недостаточность	8 (10,1%)
ожирение	16 (20,3%)
сахарный диабет II типа	11 (13,9%)
язвенная болезнь желудка	4 (5,1%)
наркомания	2 (2,5%)
острое нарушение мозгового кровообращения	7 (8,9%)
хроническая обструктивная болезнь легких	39 (49,4%)
мультифокальный атеросклероз	11 (13,9%)
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	135,5 [100,5; 204,5]
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	54,5 [29,3; 73,8]
Фракция выброса левого желудочка, %	64,0 ± 13,0
Концентрация креатинина, мкмоль/л	92 [80; 113]
Концентрация гемоглобина, г/л	112,3 ± 22,8
Гематокрит, %	33,7 ± 6,7
Число эритроцитов, 10 ¹² /л	3,7 ± 0,8
Средний объем эритроцита, фл	83,3 ± 6,1
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	27,6 ± 2,3
Концентрация железа, мкмоль/л	11 [6; 13]
Концентрация ферритина, нг/мл	109,5 [64,3; 139,0]
Концентрация трансферрина, мг/дл	246,6 ± 83,8
Концентрация натрийуретического пептида В-типа, пг/мл	377 [157; 900]
Нагрузка, Вт	83 [60; 111]
VO _{2(покой)} , мл/кг/мин	4,1 [3,3; 4,9]
VO _{2(пиковое)} , мл/кг/мин	14,3 [12,1; 17,3]
Анаэробный порог, мл/кг/мин	9,0 ± 2,8
VE/VCO ₂	35,8 ± 7,1
VE/VO ₂	35,9 ± 6,6
RER	1,13 ± 0,14

топе Ultima CPX (MGC Diagnostics, USA). При помощи велоэргометра обеспечивалась нагрузка, которая начиналась с 20 Вт и каждые 7–10 мин увеличивалась на 10–20 Вт. На основании теста рассчитывались потребление кислорода в покое (VO_{2(покой)}), пиковое потребление кислорода (VO_{2(пиковое)}), в том числе в процентах от прогнозируемого, анаэробный порог, в том

числе в процентах от прогнозируемого пикового потребления кислорода, респираторное дыхательное отношение (RER), вентиляционные эквиваленты по кислороду (VE/VO₂) и углекислому газу (VE/VCO₂).

Тест 6-минутной ходьбы проводился в прямом коридоре длиной 45 м, с четырьмя поворотами, в собственном темпе пациента.

Морфофункциональные параметры левого желудочка (конечный систолический объем (КСО ЛЖ), конечный диастолический объем (КДО ЛЖ), фракция выброса (ФВ ЛЖ)) исследовались на ультразвуковом аппарате Vivid 7 (General Electric, USA) с использованием трансторакального датчика S3 в одно- и двумерных режимах. Параметры сердца измерялись в классических эхокардиографических проекциях по методике Simpson в абсолютных значениях.

Забор венозной крови проводился утром натощак. Гематологические исследования выполняли на анализаторе Ruby 3200 (Abbot, USA). Анализу подвергались концентрация гемоглобина, гематокрит, число эритроцитов, средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH). Биохимические исследования (креатинин, железо сыворотки) выполнялись на анализаторе UniCel DxС 800 (Beckman Coulter, USA). Концентрации ферритина и В-НУП измерялись хемолюминесцентным методом на микрочастицах (СМIA) с помощью иммуноферментного анализатора Architect i1000sr (Abbott, USA). Количественное определение трансферрина в сыворотке крови проводили методом кинетической нефелометрии на иммунохимическом анализаторе Image 800.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения SPSS 17.0. Оценка на нормальность проводилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Нормально распределенные количественные величины представлены в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (σ), ненормально распределенные – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха.

Для выявления факторов, определяющих распределение наблюдений по кластерам, использовался множественный принудительный дискриминантный анализ, представляющий собой раздел многомерного статистического анализа, который

позволяет предсказать принадлежность объектов к нескольким непересекающимся группам. Этапами анализа являются выбор независимых переменных, вычисление параметров дискриминантной функции и интерпретация результатов. Стандартизованные коэффициенты канонической дискриминантной функции (c) позволяют оценить относительный вклад каждой дискриминантной переменной в различие исследуемых групп, коэффициенты канонической дискриминантной функции – это множители при заданных значениях переменных, входящих в дискриминантную функцию. Четкость разделения исследуемых групп характеризуется расстоянием между центроидами – средними значениями дискриминантной функции в исследуемых группах. Во все дискриминантные модели в качестве независимых переменных включались ФВ и КДО ЛЖ, концентрация В-типа натрийуретического пептида, гематокрит, сывороточное железо, трансферрин, ферритин, расстояние, пройденное за 6 мин, и показатели эргоспирометрии ($VO_{2(пиковое)}$, $VO_{2(покой)}$, анаэробный порог, VE/VO_2 , VE/VCO_2 , RER). Исключались переменные, на основании которых была построена та или иная классификация (расстояние, пройденное в тесте 6-минутной ходьбы, или $VO_{2(пиковое)}$). Кластеризация наблюдений проводилась методом k-средних с числом кластеров 3.

Результаты

Предикторы физической работоспособности на основании теста 6-минутной ходьбы. После анализа групповых средних из дискриминантной модели были исключены $VO_{2(покой)}$, VE/VO_2 , VE/VCO_2 , RER, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, В-НУП, ферритин (табл. 2). Поскольку первая дискриминантная функция имела наибольшую каноническую корреляцию (0,537) и обеспечивала вероятность прогноза 84,4%, то далее будут рассмотрены только ее показатели. Значения дискриминантной функции в разных классах толерантности

Таблица 2

Классификация толерантности к физической нагрузке на основании интервальной оценки теста 6-минутной ходьбы: статистика групп и тест равенства групповых средних

Переменные	Класс I–II		Класс III		Класс IV		p
	M	σ	M	σ	M	σ	
VO ₂ (покой), мл/кг/мин	4,2	1,0	4,0	0,9	4,1	1,4	0,65
VO ₂ (пиковое), мл/кг/мин	16,5	4,3	13,4	3,3	11,9	3,0	<0,0001
Анаэробный порог, мл/кг/мин	9,8	3,1	8,3	2,4	7,3	1,8	0,013
VE/VO ₂	35,6	6,9	39,3	7,3	39,7	5,9	0,063
VE/VCO ₂	34,1	7,0	37,0	6,1	37,8	5,2	0,108
RER	1,15	0,15	1,10	0,12	1,11	0,09	0,219
Фракция выброса левого желудочка, %	64,6	14,4	62,3	12,6	68,1	7,6	0,485
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	137,6	74,6	178,6	90,6	147,3	71,1	0,114
Концентрация натрийуретического пептида В-типа, пг/мл	543	497	487	457	836	680	0,192
Гематокрит, %	36,2	5,5	32,3	7,4	30,6	5,4	0,012
Концентрация железа, мкмоль/л	14,0	8,3	10,7	7,0	5,5	2,6	0,006
Концентрация трансферрина, мг/дл	261,4	66,1	255,5	88,3	167,8	100,4	0,007
Концентрация ферритина, нг/мл	139,0	124,4	105,5	77,5	190,5	196,3	0,153

к физической нагрузке значимо различались ($p = 0,001$). Максимальный вклад в распределение больных по классам вносили VO₂(пиковое), концентрация железа и трансферрина (табл. 3). Более высокое пиковое потребление кислорода, большие концентрации железа и трансферрина обеспечивали более высокую физическую работоспособность, тогда как анаэробный порог и гематокрит влияли на нее негатив-

но (см. табл. 3). Точность классификации составила 67,1%.

Предикторы физической работоспособности на основании пикового потребления кислорода. После анализа групповых средних из данной модели были исключены RER, ФВ ЛЖ, В-НУП, трансферрин и ферритин (табл. 4). Поскольку первая дискриминантная функция имела наибольшую каноническую корреляцию (0,805)

Таблица 3

Классификация толерантности к физической нагрузке на основании интервальной оценки теста 6-минутной ходьбы: дискриминантный анализ

Переменные, класс толерантности к физической нагрузке	Стандартизированные коэффициенты канонической дискриминантной функции	Коэффициенты канонической дискриминантной функции	Функции групповых центроидов
VO ₂ (пиковое), мл/кг/мин	0,767	0,203	–
Концентрация железа, мкмоль/л	0,524	0,072	–
Концентрация трансферрина, мг/дл	0,368	0,005	–
Анаэробный порог, мл/кг/мин	-0,066	-0,024	–
Гематокрит, %	-0,024	-0,004	–
Константа	–	-4,637	–
I–II	–	–	0,56
III	–	–	-0,288
IV	–	–	-1,341

Таблица 4

Классификация толерантности к физической нагрузке на основании потребления кислорода: статистика групп и тест равенства групповых средних

Переменные	Класс I		Класс II		Класс III		Класс IV		p
	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ	
VO _{2(покой)} , мл/кг/мин	4,8	0,7	4,4	0,8	4,1	1,1	3,4	0,6	0,02
Анаэробный порог, мл/кг/мин	13,1	2,3	11,4	1,6	7,8	1,8	6,8	2,5	< 0,0001
VE/VO ₂	30,1	5,3	34,5	3,4	38,6	6,6	44,4	8,2	< 0,0001
VE/VCO ₂	27,8	4,4	32,4	5,4	37,5	6,1	39,6	4,7	< 0,0001
RER	1,10	0,05	1,12	0,07	1,12	0,16	1,15	0,15	0,876
Фракция выброса левого желудочка, %	71,7	11,1	59,9	14,2	65,0	12,2	58,2	14,8	0,088
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	74,2	29,3	161,1	107,7	159,4	71,0	204,2	83,1	0,005
Концентрация натрийуретического пептида В-типа, пг/мл	550	423	549	484	537	554	651	446	0,948
Гематокрит, %	37,6	6,2	38,9	4,6	33,0	6,2	27,6	4,6	< 0,0001
Концентрация железа, мкмоль/л	10,1	3,7	16,7	10,3	11,4	7,4	7,7	4,6	0,032
Концентрация трансферрина, мг/дл	247,6	95,6	271,9	82,7	238,8	78,8	260,9	104,9	0,602
Концентрация ферритина, нг/мл	93,3	38,8	124,5	68,1	132,0	126,7	179,2	189,3	0,507
Расстояние, пройденное за 6 мин, м	380	106	337	117	261	93	265	110	0,004

и обеспечивала вероятность прогноза 85,5%, то далее будут рассмотрены только ее показатели. Значения дискриминантной функции в разных классах толерантности к физической нагрузке значительно различались ($p < 0,0001$). Максимальный вклад в распределение больных по классам вносил анаэробный порог, несколько меньший – VE/VO₂, VO_{2(покой)} и гематокрит (табл. 5). Более высокие потребление кислорода в покое и анаэробный порог, а также гематокрит позволяют предполагать у больного большую толерантность к физической нагрузке, тогда как VE/VO₂, VE/VCO₂, КДО ЛЖ, сывороточное железо имели негативное прогностическое значение (см. табл. 5). Точность классификации составила 79,7%.

Для оценки согласия фактического и предсказанного распределения по функ-

циональным классам в тесте 6-минутной ходьбы и по данным эргоспирометрии выполнено сопоставление распределения разности (отдельно фактической и предсказанной) функциональных классов этих двух классификаций: ΔФК = ФК (эргоспирометрия) – ФК (тест 6-минутной ходьбы) к ФК (эргоспирометрия) (рис. 1). Отмечено, что фактическое распределение ΔФК менее компактно и несимметрично, чем предсказанное. В предсказанном распределении пациенты, субъективно хуже переносящие физическую нагрузку (ΔФК < 0), характеризовались меньшими уровнями трансферрина ($p = 0,056$) и сывороточного железа ($p = 0,078$), при этом имели меньший КДО ЛЖ ($p = 0,004$). Напротив, у больных с ΔФК > 0 имелась тенденция к меньшей фракции выброса ($p = 0,081$) и большему уровню ферритина ($p = 0,088$).

Классификация толерантности к физической нагрузке на основании пикового потребления кислорода: дискриминантный анализ

Переменные, класс толерантности к физической нагрузке	Стандартизированные коэффициенты канонической дискриминантной функции	Коэффициенты канонической дискриминантной функции	Функции групповых центроидов
Анаэробный порог, мл/кг/мин	0,608	0,309	–
VE/VO ₂	-0,326	-0,053	–
VO _{2(покой)} , мл/кг/мин	0,286	0,291	–
Гематокрит, %	0,266	0,045	–
КДО ЛЖ, мл	-0,218	-0,003	–
VE/VCO ₂	-0,199	-0,035	–
Расстояние, пройденное за 6 мин, м	0,182	0,002	–
Концентрация железа, мкмоль/л	-0,061	-0,008	–
Константа	–	-2,263	–
I	–	–	2,728
II	–	–	1,366
III	–	–	-0,585
IV	–	–	-1,8

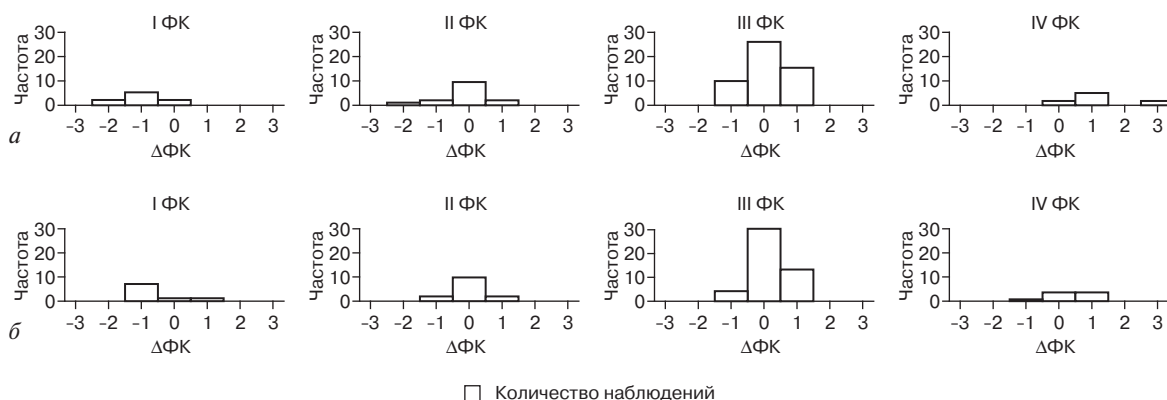


Рис. 1. Сопоставление распределения фактической (а) и предсказанной (б) разности функциональных классов: $\Delta\text{ФК} = \text{ФК (эргоспирометрия)} - \text{ФК (тест 6-минутной ходьбы)}$ к ФК (эргоспирометрия)

Классификация больных по степени нарушения гемодинамики и метаболизма железа. Переменные, наиболее значимые в предыдущем дискриминантном анализе (КДО ЛЖ, гематокрит, концентрация сывороточного железа и трансферрина), были использованы в создании математически детерминированной классификации, объединяющей нарушения гемодинамики и показатели метаболизма железа. Было сформировано три кластера, первый из которых объединил больных с минимальными морфофункциональными изменениями левого желудочка, без признаков ане-

мии и дефицита железа. Больные во втором кластере преимущественно характеризовались дилатацией левого желудочка, в третьем – преимущественно дефицитом железа (табл. 6, рис. 2). При сравнении больных из разных кластеров (табл. 7) установлено, что во втором кластере была достоверно меньше фракция выброса левого желудочка и имелась тенденция к меньшему содержанию гемоглобина в эритроците. В третьем – было достоверно меньшее число эритроцитов и большая концентрация ферритина. Для них же была характерна наименьшая толерантность к физической

Таблица 6

Результаты кластеризации больных на основании КДО ЛЖ, гематокрита и показателей метаболизма железа: конечные центры кластеров

Переменные	Кластеры			p
	1	2	3	
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	136,67 [115; 158]	360,57 [309; 412]	137,91 [121; 155]	<0,0001
Гематокрит, %	36,52 [34; 39]	32,00 [25; 39]	32,33 [30; 34]	0,026
Концентрация железа, мкмоль/л	14,28 [11; 17]	13,44 [0; 28]	9,84 [8; 11]	0,044
Концентрация трансферрина, мг/дл	332,26 [314; 350]	275,43 [202; 349]	191,93 [176; 207]	<0,0001

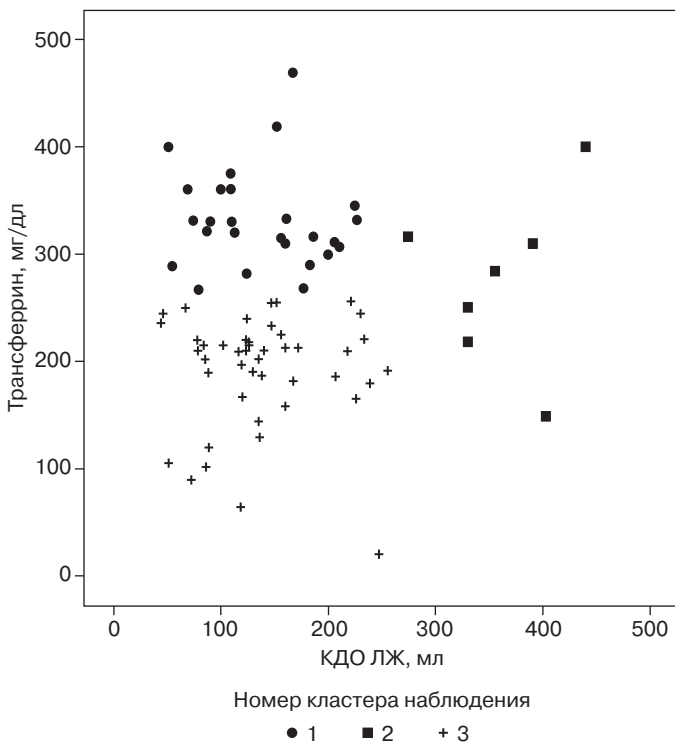


Рис. 2. Диаграмма рассеяния концентрации трансферрина в зависимости от конечного диастолического объема левого желудочка отдельно по каждому кластеру

нагрузке. Следует заметить, что распределение ферритина отличалось существенной дисперсией значений, что указывает на возможность одновременного объединения в кластере как больных с дефицитом железа, так и с высокой его утилизацией в депо, то есть анемией воспаления.

Обсуждение

В первую очередь необходимо отметить, что пройденное за 6 мин расстояние мало соотносится с пиковым потреблением кис-

лорода, а факторы, влияющие на субъективную оценку физической работоспособности в рамках теста 6-минутной ходьбы, несколько отличаются от предикторов, определяющих пиковое потребление кислорода. Особенно ценными в прогнозе субъективной работоспособности, наряду с пиковым потреблением кислорода, являются показатели метаболизма железа, но не анемия. Этот же факт был подтвержден при оценке согласия фактического и предсказанного распределения по функциональным

Сравнение кластеров больных, сформированных на основании КДО ЛЖ, гематокрита и показателей метаболизма железа

Переменные	Кластеры						p
	1		2		3		
	М	σ	М	σ	М	σ	
Расстояние, пройденное за 6 мин, м	308	97	272	100	277	117	0,48
Нагрузка, Вт	98,8	44,0	83,1	36,3	83,2	30,3	$p_{1-3} = 0,08$
VO ₂ (покой), мл/кг/мин	4,3	0,9	3,9	1,0	4,1	1,1	0,431
VO ₂ (пиковое), мл/кг/мин	15,5	4,7	14,3	2,9	14,4	4,0	0,504
Анаэробный порог, мл/кг/мин	9,5	3,0	8,7	2,2	8,7	2,8	0,505
VE/VO ₂	37,6	8,1	39,1	6,7	37,4	6,7	0,831
VE/VCO ₂	36,1	7,9	36,6	5,5	35,4	6,0	0,864
RER	1,14	0,18	1,16	0,14	1,11	0,11	0,506
Фракция выброса левого желудочка, %	66,6	8,1	45,7	19,3	65,2	12,5	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
Концентрация натрийуретического пептида В-типа, пг/мл	473	377	730	605	579	565	0,474
Концентрация ферритина, нг/мл	94,9	70,1	122,0	48,5	154,7	144,1	$p_{1-3} = 0,048$
Число эритроцитов, 10 ¹² /л	4,05	0,82	3,79	0,78	3,57	0,72	$p_{1-3} = 0,031$
Средний объем эритроцита, фл	83,2	6,6	81,7	6,9	83,4	5,6	0,795
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	27,3	2,5	26,4	3,0	28,0	2,1	$p_{1-2} = 0,088$

классам в тесте 6-минутной ходьбы. Напротив, величина пикового потребления кислорода преимущественно зависит и от степени нарушения гемодинамики, и от концентрации кислородоносителя. Таким образом, каждый из рассматриваемых способов оценки физической работоспособности отражает разные ее стороны.

Оценивая отдельно прогноз пройденного больным расстояния, среди ведущих факторов следует отметить уровень энергетического метаболизма и нарушение метаболизма железа. Положительные коэффициенты канонической дискриминантной функции для сывороточного железа и трансферрина указывают на важность в прогнозе как отсутствия истинного дефицита железа, так и нарушения его распределения с низкой концентрацией трансферрина, характерного для анемии хронических заболеваний. Как было показано нами ранее, при сопоставимом уровне пикового потребления кислорода у больных с мало увеличенной преднагрузкой и умеренной гемодилюцией более высокий ана-

эробный порог отмечается у пациентов с более высоким уровнем гемоглобина (или гематокрита) [17]. Следовательно, более высокий анаэробный порог, достигаемый на фоне более высокого гематокрита, обеспечивается гиперстимуляцией эритропоэза с истощением депо железа [18, 19]. Отрицательные коэффициенты канонической дискриминантной функции для анаэробного порога и гематокрита связывают между собой пиковое потребление кислорода и лабораторные маркеры метаболизма железа и вносят поправку для случаев гиперстимуляции эритропоэза. Кроме того, высокий гематокрит сопровождается увеличением вязкости крови.

Энергетический метаболизм, являющийся лишь составной частью работоспособности в целом, больше зависит от степени нарушения гемодинамики, которая отражается в том числе на степени гемодилюции, и меньше – от показателей обмена железа [20]. Учитывая положительную корреляцию между гематокритом и сывороточной концентрацией железа ($\rho = 0,568$,

$p < 0,0001$), отрицательный коэффициент канонической дискриминантной функции для сывороточной концентрации железа вносит поправку для случаев высокого гематокрита, имеющего наряду с низким негативное прогностическое значение для течения сердечной недостаточности [9, 13]. Объяснением данного факта могут быть худшие реологические свойства крови, обуславливающие увеличение постнагрузки на фоне высокого гематокрита или концентрации гемоглобина. Кроме того, высокий уровень железа характерен для мегалобластных анемий, имеющих наихудший из всех вариантов анемии прогноз [21]. Следует заметить, что и потребление кислорода в покое оказывает весьма существенное влияние на пиковое его значение.

Анализ согласия двух классификаций, указывающий на худшую переносимость физической нагрузки больными с дефицитом железа, свидетельствует о важности дефицита железа не только в отношении функции сердца, но и развития слабости скелетной мускулатуры, в том числе дыхательной [22]. Патогенетически этот феномен может быть обусловлен угнетением функции митохондрий [23].

Основываясь на результатах кластерного анализа, можно выделить два основных фактора, определяющих распределение больных в группы: выраженная дилатация левого желудочка и дефицит железа, в том числе латентный, а также обусловленный нарушением распределения железа, на что указывают меньшая концентрация трансферрина и существенная дисперсия концентрации ферритина у больных в третьем кластере. При этом обе эти категории больных имеют сопоставимый гематокрит. Следует заметить, что концентрация гемоглобина у больных с НК слабо коррелирует с тотальной массой гемоглобина и количеством эритроцитов из-за большой дисперсии объема циркулирующей плазмы [24, 25]. Истинное снижение количества кислородоносителя отмечается лишь у 1/4 общего числа анемичных больных с НК [26].

При этом пиковое потребление кислорода и величина анаэробного порога не связаны с концентрацией гемоглобина (гематокритом), но положительно коррелируют с тотальной массой гемоглобина [27]. Эти факты требуют уточнения понятия «анемия» у больных с сердечной недостаточностью, разграничения снижения тотальной массы гемоглобина и гемодилюции, поскольку каждая из этих ситуаций требует оригинального терапевтического подхода. Они же объясняют низкую эффективность и нецелесообразность применения донорских эритроцитов для лечения НК-ассоциированной анемии при отсутствии ее клинических симптомов [28].

Особого внимания в аспекте гематологических нарушений у больных с сердечной недостаточностью заслуживает обмен железа. Следует отметить, что наряду с широко известными гемопротеинами (гемоглобин, миоглобин, каталаза и пероксидаза, цитохром P450 и NO-синтазы) [29], функции которых выходят далеко за пределы транспорта кислорода на системном уровне, железо, входя в состав железосерных и негем/неFeS-содержащих белков, обеспечивает функционирование цикла Кребса и дыхательной цепи, биосинтез гема, синтез, репарацию и модификацию нуклеиновых кислот, синтез белков, защиту от окислительного стресса, синтез эйкозаноидов и т. д. [30]. Следовательно, дефицит железа, независимо от оксигенации тканей, сопровождается не только развитием анемии, но и дисбалансом широкого спектра физиологических процессов, а сама по себе анемия может служить лишь одним из клинических симптомов ферропении. Хочется обратить внимание на два железосодержащих белка. Во-первых, ферритин, рост содержания которого при многочисленных патологических процессах, вызывая окисление и депонирование Fe^{2+} , сопровождается серьезными нарушениями метаболизма железа и дисбалансом процессов, регулируемых с его участием. Во-вторых, пролилгидроксилаза, которая

в присутствии Fe^{2+} , аскорбата и 2-оксоглутарата опосредует протеосомную деградацию гипоксией индуцированного фактора в условиях нормоксии. При ферропении даже при условии нормального напряжения кислорода в тканях происходит стабилизация данного ядерного фактора с активацией регулируемых им процессов, что отождествляет гипоксию и дефицит железа [31–39].

Заключение

Начиная исследование с поиска грани между гипоксией, обусловленной преимущественно гемодинамическими нарушениями, и гипоксией, обусловленной анемией, в финале исследования мы должны констатировать, что анемия лишь прогностический маркер, тогда как первично патогенетические механизмы гипоксии тканей у больных с НК-ассоциированной анемией связаны с обменом железа. Уровень трансферрина менее 200 мг/дл у больных с НК-ассоциированной анемией должен предполагать исключение нарушений обмена железа (концентрация эритропоэтина, гепсидина). КДО ЛЖ более 300 мл указывает на преимущественный вклад гемодилюции в снижение концентрации гемоглобина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература [References]

1. Adams K.F., Patterson J.H., Oren R.M., Mehra M.R., O'Connor C.M., Piña I.L. et al. Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Am. Heart J.* 2009; 157 (5): 926–32. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.01.012
2. Androne A.S., Katz S.D., Lund L., LaManca J., Hudaihed A., Hryniewicz K. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003; 107 (2): 226–9. DOI: 10.1161/01.cir.0000052623.16194.80
3. Hung M., Ortmann E., Besser M., Martin-Cabre P., Richards T., Ghosh M. et al. A prospective observational cohort study to identify the causes of anaemia and association with outcome in cardiac surgical patients. *Heart.* 2015; 101 (2): 107–12. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305856
4. Sanders J., Jackie A.C., Farrar D., Braithwaite S., Sandhu U. et al. Pre-operative anaemia is associated with total morbidity burden on days 3 and 5 after cardiac surgery: a cohort study. *Perioper. Med. (Lond).* 2017; 6: 1. DOI: 10.1186/s13741-017-0057-4
5. Okonko D.O., Mandal A.K., Missouriis C.G., Poole-Wilson P.A. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1241–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040
6. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L., De Feo S., Bosimini E., Lagioia R. et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2232–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi388
7. Trey J.E., Kushner I. The acute phase response and the hematopoietic system: the role of cytokines. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995; 21: 1–18. DOI: 10.1016/1040-8428(94)00141-3
8. Virani S.A., Khosla A., Levin A. Chronic kidney disease, heart failure and anemia. *Can. J. Cardiol.* 2008; 24 (Suppl. B): 22B–24B. DOI: 10.1016/s0828-282x(08)71026-2
9. Go A.S., Yang J., Ackerson L.M., Lepper K., Robbins S., Massie B.M. et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation.* 2006; 113: 2713–23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577577
10. Wali R.K., Henrich W.L. Chronic kidney disease: a risk factor for cardiovascular disease. *Cardiol. Clin.* 2005; 23: 343–62. DOI: 10.1016/j.ccl.2005.03.007
11. Al-Ahmad A., Rand W.M., Manjunath G., Konstam M.A., Salem D.N., Levey A.S. et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 39: 955–62. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01470-x
12. Witte K.K., Desilva R., Chattopadhyay S., Ghosh J., Cleland J.G., Clark A.L. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am. Heart J.* 2004; 147 (5): 924–30. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.11.007
13. Berry C., Poppe K.K., Gamble G.D., Earle N.J., Ezekowitz J.A., Squire I.B. et al. Prognostic significance of anaemia in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient data meta-analysis. *QJM.* 2016; 109 (6): 377–82. DOI: 10.1093/qjmed/hcv087

14. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B. et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2011; 17 (11): 899–906. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.08.003
15. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J., Ernest L.F., Stewart O.P., Taylor D.W. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132 (8): 919–23. PMID: PMC1345899
16. Weber K.T., Janicki J.S. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 22A–31A. DOI: 10.1016/0002-9149(85)90792-1
17. Купряшов А.А., Ривняк М.И., Колоскова Н.Н., Глушко Л.А., Плющ М.Г., Мироненко В.А., Бокерия Л.А. Взаимосвязь преднагрузки и концентрации гемоглобина у больных с сердечной недостаточностью. *Клиническая физиология кровообращения.* 2018; 15 (3): 178–89. DOI: 10.24022/1814-6910-2018-15-3-178-189
[Kupryashov A.A., Rivnyak M.I., Koloskova N.N., Glushko L.A., Plyushch M.G., Mironenko V.A., Bockeria L.A. Association of preload with hemoglobin level in patients with heart failure. *Clinical Physiology of Circulation.* 2018; 15 (3): 178–89 (in Russ.). DOI: 10.24022/1814-6910-2018-15-3-178-189]
18. Zahidova K. Indexes of the erythropoietin level in the blood plasma of chronic heart failure patients with anemia. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* 2018; 29 (1): 11–7. DOI: 10.1515/jbcpp-2016-0102
19. Garimella P.S., Katz R., Patel K.V., Kritchevsky S.B., Parikh C.R., Ix J.H. et al. Association of serum erythropoietin with cardiovascular events, kidney function decline, and mortality: the Health Aging and Body Composition Study. *Circ. Heart Fail.* 2016; 9 (1): e002124. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002124
20. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010; 142 (1): 24–38. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.028
21. Dai L., Mick S.L., McCrae K.R., Houghtaling P.L., Sabik J.F. 3rd., Blackstone E.H. et al. Preoperative anemia in cardiac operation: does hemoglobin tell the whole story? *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 105 (1): 100–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.074
22. Tkaczyszyn M., Drozd M., Węgrzynowska-Teodorczyk K., Flinta I., Kobak K., Banasiak W. et al. Depleted iron stores are associated with inspiratory muscle weakness independently of skeletal muscle mass in men with systolic chronic heart failure. *J. Cachex. Sarcop. Musc.* 2018; 9 (3): 547–56. DOI: 10.1002/jcsm.12282
23. Hoes M.F., Grote Beverborg N., Kijlstra J.D., Kuipers J., Swinkels D.W., Giepmans B.N. et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 (5): 910–9. DOI: 10.1002/ejhf.1154
24. Abramov D., Cohen R.S., Katz S.D., Mancini D., Maurer M.S. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (8): 1069–72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.058
25. Otto J.M., Plumb J.O.M., Clissold E., Kumar S.B., Wakeham D.J., Schmidt W. et al. Hemoglobin concentration, total hemoglobin mass and plasma volume in patients: implications for anemia. *Haematologica.* 2017; 102 (9): 1477–85. DOI: 10.3324/haematol.2017.169680
26. Miller W.L., Mullan B.P. Peripheral venous hemoglobin and red blood cell mass mismatch in volume overload systolic heart failure: implications for patient management. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2015; 8 (7): 404–10. DOI: 10.1007/s12265-015-9650-4
27. Otto J.M., Plumb J.O.M., Wakeham D., Clissold E., Loughney L., Schmidt W. et al. Total haemoglobin mass, but not haemoglobin concentration, is associated with preoperative cardiopulmonary exercise testing-derived oxygen-consumption variables. *Br. J. Anaesth.* 2017; 118 (5): 747–54. DOI: 10.1093/bja/aew445
28. Shander A., Javidrooz M., Ozawa S., Hare G.M. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br. J. Anaesth.* 2011; 107 (1): i41–59. DOI: 10.1093/bja/aer350
29. Korolnek T., Hamza I. Like iron in the blood of the people: the requirement for heme trafficking in iron metabolism. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 126. DOI: 10.3389/fphar.2014.00126
30. Paul B.T., Manz D.H., Torti F.M., Torti S.V. Mitochondria and iron: current questions. *Exp. Rev. Hematol.* 2017; 10: 65–79. DOI: 10.1080/17474086.2016.1268047
31. Semenza G.L., Koury S.T., Nejfelt M.K., Gearhart J.D., Antonarakis S.E. Cell-type-specific and hypoxia-inducible expression of the human erythropoietin gene in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991; 88: 8725–9. DOI: 10.1073/pnas.88.19.8725
32. Mole D.R. Iron homeostasis and its interaction with prolyl hydroxylases. *Antioxid. Redox Signal.* 2010; 12: 445–58. DOI: 10.1089/ars.2009.2790
33. Simpson R.J. Effect of hypoxic exposure on iron absorption in heterozygous hypotransferrinaemic mice. *Ann. Hematol.* 1992; 65: 260–4. DOI: 10.1007/bf01836070

Original articles

34. Peyssonnaud C., Zinkernagel A.S., Schuepbach R.A., Rankin E., Vaulont S., Haase V.H. et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 1926–32. DOI: 10.1172/JCI131370
35. Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs). *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 133: 118–29. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.018
36. Sanchez M., Galy B., Muckenthaler M.U., Hentze M.W. Iron-regulatory proteins limit hypoxia-inducible factor-2[alpha] expression in iron deficiency. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2007; 14: 420–6. DOI: 10.1038/nsmb1222
37. Salahudeen A.A., Bruick R.K. Maintaining mammalian iron and oxygen homeostasis: sensors, regulation, and cross-talk. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1177: 30–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05038.x
38. Mastrogiannaki M., Matak P., Keith B., Simon M.C., Vaulont S., Peyssonnaud C. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1159–66. DOI: 10.1172/JCI38499
39. Shah Y.M., Matsubara T., Ito S., Yim S.H., Gonzalez F.J. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metab.* 2009; 9: 152–64. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.12.012

Поступила 03.12.2019
Принята к печати 11.12.2019