



Анемия при хронической сердечной недостаточности: прогностическое значение, причины, возможности лечения

Т.М. УСКАЧ, д.м.н., проф. С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о важной роли гемоглобина в патогенезе, прогнозе и осложнениях сердечно-сосудистых заболеваний. В последнее десятилетие активно изучаются возможности лечения анемии у больных ХСН [1].

У больных с ХСН анемия встречается чаще, чем в популяции в целом, и ее распространенность, по данным различных авторов, колеблется от 15 до 61% [2–4].

Снижение уровня гемоглобина является независимым фактором, повышающим смертность и частоту госпитализаций у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью [5–7].

По данным ретроспективного анализа исследования Val-HeFT, у пациентов со снижением уровня гемоглобина в течение 12 месяцев наблюдения отмечалась более высокая частота повторных госпитализаций, осложнений и смерти по сравнению с пациентами без снижения уровня гемоглобина. Также было показано, что увеличение гемоглобина приводило к снижению смертности в обеих группах [8].

По данным исследования PRAISE, снижение уровня гематокрита на 1% приводило к увеличению риска смерти пациентов с ХСН на 11% [9]. По результатам анализа, проведенного в Канаде у обследованных 12 065 пациентов, анемия была выявлена в 17% случаев [10], при этом коэффициент риска смерти

у пациентов с анемией в этом исследовании составил 1,34. Частота анемии у 2653 пациентов, рандомизированных в исследование CHARM в Канаде и США, составила 27% у пациентов с сохраненной и 25% у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка [11].

По данным метаанализа связи анемии и смертности пациентов с ХСН, проведенного в 2008 г., в который вошло всего 34 исследования, включавших 153 180 пациентов [12], распространенность анемии у пациентов с ХСН составила 37,2%.

В исследовании конечных точек у пациентов с анемией и ХСН, проведенном М. Kosiborod и соавт. [13], риск смерти оказался еще более высоким. У пациентов со снижением уровня гематокрита менее 24% риск смерти увеличился на 51%, а риск повторных госпитализаций возрастал на 17%. Развитие анемии у больных с ХСН ассоциировано с усугублением тяжести течения заболевания, ухудшением функционального класса сердечной недостаточности, увеличением массы миокарда левого желудоч-

ка и частоты осложнений [11]. S.G. Alan и соавт. в 2006 г. была прослежена связь уровня гемоглобина с количеством осложнений у пациентов с ХСН [6]. Было обследовано 59 772 пациента. Пациенты делились на группы по уровню гемоглобина с шагом в 10 г/л. Было выявлено, что уже начиная со 130 г/л количество осложнений и повторных госпитализаций увеличивается, также высоким оказался риск осложнений у пациентов с уровнем гемоглобина более 170 г/л.

При изучении смертности у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка среди 210 больных анемия была выявлена у 46%. Продолжительность госпитализации пациентов с анемией оказалась достоверно выше, а риск смерти выше в 2,7 раза [14].

В исследовании, проведенном среди амбулаторных больных [7], частота анемии при ХСН составила 17,2%. Больные с исходной анемией имели значительно худший 3-летний прогноз, чем лица без анемии: общая смертность составила 47% и 26% соответственно ($p < 0,001$).

Причины развития анемии у пациентов с ХСН

Этиология анемии у пациентов с ХСН довольно разнообразна. Возможные патогенетические механизмы развития анемии у пациентов с ХСН [15]:



- гемодилюция;
- нарушение функции почек и снижение продукции эритропоэтина;
- активация цитокинов;
- мальнутриция;
- дисфункция костного мозга;
- дефицит железа;
- эффекты лекарственных препаратов;
- анемия хронических заболеваний.

Снижение концентрации гемоглобина может быть следствием гемодилюции [16]. Повышение объема циркулирующей плазмы нередко обусловлено активизацией РААС и системы вазопрессина, ведущей к задержке Na^+ и воды. Результатом гемодилюции является псевдоанемия, которая по своему прогнозу хуже, чем истинная анемия [17]. В то же время задержка жидкости в организме больного нередко протекает бессимптомно. В исследовании, проведенном A.S. Androne и соавт. [16], смертность у пациентов с гемодилюцией более чем в два раза превышала таковую у больных с другими причинами анемии при ХСН.

ХСН часто сочетается с различной степенью выраженности хронической почечной недостаточностью (ХПН), которая развивается вследствие почечной вазоконстрикции и ишемии и также может приводить к развитию анемии вследствие уменьшения секреции почками эритропоэтина (ЭПО) [18]. Кардиоренальный синдром развивается вследствие активации симпатической нервной системы РААС и воздействия медиаторов воспаления в ответ на структурное поражение сердечной мышцы при ХСН, что приводит к сужению почечных сосудов, ишемии и в конечном итоге снижению скорости клубочковой фильтрации [19]. Снижение почечного кровотока и усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах у пациентов с ХСН также способствует, как известно, увеличению объема плазмы и гемодилюции, что, в свою очередь, может приводить к снижению гематокрита и анемии.

Одной из причин анемии при ХСН является дефицит железа [20, 21]. Обычно подобная анемия связана со снижением потребления пищи (сердечной кахексией) [22], синдромом мальабсорбции [23], использованием аспирина в профилактических целях [24, 25].

Дефицит железа при ХСН может быть истинным и функциональным. При истинном дефиците имеет место снижение сатурации трансферрина и ферритина. Функциональный дефицит железа, описанный впервые Eschbach и соавт. в 1987 г., расценивается как состояние, при котором железо высвобождается недостаточно быстро для обеспечения возросших потребностей костного мозга в процессе эритропоэза, несмотря на адекватные общие запасы железа в организме [26], при этом сатурация трансферрина снижается, а уровень ферритина остается нормальным или даже повышенным.

Для хронического течения анемии характерны плохая утилизация железа, сниженный синтез эритропоэтина и выраженная активация цитокинов, что встречается у 57% пациентов [10, 27]. Так, развитию анемии способствует повышение уровня фактора некроза опухоли у пациентов с ХСН, которое коррелирует с тяжестью анемии [28]. Ряд исследований доказывает, что у пациентов с ХСН быстро повышается уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), который, в свою очередь, частично ингибирует эритропоэз [29–31].

У пациентов с ХСН уровень провоспалительных цитокинов увеличивается по мере прогрессирования заболевания и является предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 оказывают прямое влияние на функцию костного мозга и способствуют развитию анемии хронических заболеваний [4]. Активация ФНО также снижает чувствительность рецепторов к эритропоэтину, нарушает высвобождение и утилизацию железа [29, 32, 33].

A. Bolger и соавт., изучая популяцию больных с тяжелой сердечной недостаточностью, продемонстрировали в своей работе тесную взаимосвязь уровня циркулирующего ФНО, рецепторов ФНО-1, ФНО-2 и других цитокинов с уровнем гемоглобина [34]. Аналогичные соотношения выявлены в результате анализа данных исследования VEST [35].

Кроме того, при развитии анемии у пациентов с ХСН наблюдается увеличение уровня мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка [8, 36], которые являются маркерами дисфункции левого желудочка и воспалительного статуса соответственно.

Терапия ингибиторами АПФ может уменьшить концентрацию гемоглобина посредством снижения почечной секреции эритропоэтина [4]. По опыту исследователей программы SOLVD Prevention [37], применение эналаприла повышает риск развития новых случаев анемии у лиц с ХСН в течение 1 года лечения на 56%, причем как у тяжелых больных, так и у пациентов с бессимптомно протекающей дисфункцией левого желудочка.

Наиболее часто при ХСН встречается нормоцитарная анемия – до 71% случаев [27], которая у трети больных обусловлена дисфункцией почек с последующим снижением ими секреции эритропоэтина [38], продуцируемого корковым слоем почек, который регулирует синтез эритроцитов и периферическую оксигенацию [39, 40]. Показано, что у больных ХСН снижение уровня данного гормона связано с нарастанием симптомов недостаточности кровообращения [41, 42].

Оптимальное лечение анемии должно основываться на знании механизмов ее развития, однако лишь небольшое количество исследований было посвящено изучению причин анемии у пациентов с сердечной недостаточностью.

Одним из них было исследование, проведенное в Греции, в котором изучались причины развития анемии у больных в терминальной



Для предотвращения развития функционального дефицита железа в процессе лечения эритропоэтином используют препараты железа для парентерального введения.

Оказалось, что применение препаратов железа для внутривенного введения вместе с эритропоэтином производит дополнительный эффект, повышая уровень гемоглобина в большей степени, чем при применении одного эритропоэтина, и одновременно позволяет снизить дозу последнего.

стадии ХСН, которым требовалась инотропная поддержка [43]. Было обследовано 37 больных с уровнем гемоглобина ≤ 12 г/л у мужчин и $\leq 11,5$ г/л у женщин.

Пациенты с почечной недостаточностью не включались в анализ. У 73% пациентов была выявлена железодефицитная анемия, у 5,4% – гемодилюция, у 1 пациента (2,7%) анемия была вызвана приемом эналаприла, и у 18,9% пациентов анемия была классифицирована как анемия хронических заболеваний. Следует отметить, что в данном исследовании гемодилюция признавалась причиной снижения гемоглобина только у пациентов с отсутствием других факторов развития анемии, а в целом в исследовании гемодилюция была выявлена у 33% больных.

В исследовании, проведенном Opasich и соавт. [27], распределение пациентов с анемией и ХСН по причинам анемии было следующим: 24% – почечная дисфункция, 5% – дефицит железа, 5% – дефицит фолиевой кислоты, 3% – гемодилюция, 5% – талассемия и 57% – анемия хронических заболеваний. По данным Ezekowitz и соавт., среди 2085 пациентов с ХСН и анемией дефицит железа был выявлен в 21% [10], частота анемии хронических заболеваний составила 58%.

В одном из ретроспективных анализов [44], проведенном в нашей стране, было выявлено 23,5% пациентов с железодефицитной анемией, 3,9% пациентов с B_{12} -дефицитной анемией, 3,9% с анемией другого генеза, а у 68,6% пациентов генез анемии не был уточнен.

В целом эпидемиологические данные об основных причинах анемии у пациентов с ХСН достаточно сильно отличаются в зависимости от выбранных критериев и методов обследования.

Возможности коррекции анемии при ХСН

В настоящее время врачи располагают большим арсеналом лекарственных средств для терапии больных с ХСН. Несмотря на это, уровень смертности и повторных госпитализаций этой категории пациентов остается достаточно высоким. Имеются предположения, что резистентность к лечению во многом обуславливает наличие у пациентов анемии, которая в большинстве случаев остается неоткорректированной [45].

Согласно европейским рекомендациям по лечению сердечной недостаточности [46], применение гемотрансфузий нецелесообразно для лечения анемии при ХСН, терапия препаратами эритропоэтина в сочетании с железом является возможным методом лечения. Проведенные в последние годы исследования показали, что коррекция низкого уровня гемоглобина препаратами эритропоэтина может значительно улучшить сердечную и почечную функции и сокращает количество госпитализаций [1, 47, 48].

В нескольких исследованиях, проведенных европейскими учеными, показано значительное положительное влияние терапии эритропоэтином в сочетании с внутривенным введением железа на течение хронической сердечной недостаточности (снижение частоты госпитализаций, улучшение ФК ХСН, увеличение фракции выброса), что подтверждалось снижением таких лабораторных показателей, как

фактор некроза опухоли, мозговой натрийуретический пептид и ИЛ-6 [49–51].

Несмотря на возможные побочные явления, такие как гипертония и вероятность эритропоэтинорезистентности, многие проведенные ранее исследования у пациентов с ХСН и анемией подтверждают эффективность терапии эритропоэтином в снижении гипертрофии левого желудочка и нарастании фракции выброса [52], также у пациентов уменьшалась дисфункция почек и потребность в диуретиках [1, 47, 53]. Эти результаты достигались, несмотря на незначительное увеличение уровня гемоглобина.

В большинстве исследований по коррекции анемии участвовали пациенты с выраженными нарушениями функции почек [54]. В наиболее авторитетных исследованиях CHOIR [55] и CREATE [56] приводятся противоречивые результаты. По данным А.К. Singh и соавт. [55], при назначении эпоэтина у пациентов с ХСН с сопутствующей дисфункцией почек при достижении целевого уровня $Hb 13,5$ г/л повышался риск смерти, ОИМ и инсультов, госпитализаций вследствие ухудшения течения ХСН (CHOIR), чего не было в исследовании CREATE. Не доказана эффективность препаратов эритропоэтина на клинические исходы и в ряде других программ [54, 57]. Так, в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании STAMINA-HeFT не подтвердилась положительная роль дарбопоэтина альфа в улучшении течения ХСН. Было включено 319 пациентов, имеющих симптоматический систолический СНФ (ФВ < 40%) и анемию (гемоглобин 9,0–12,5 г/дл), 167 из которых получали дарбопоэтин альфа и 157 – плацебо в виде подкожных инъекций каждые две недели в течение одного года. Уровень гемоглобина существенно вырос, но в отношении клинического состояния, функционального класса ХСН, качества жизни результаты не отличались по сравнению с группой плацебо [57].



Для предотвращения развития функционального дефицита железа в процессе лечения эритропоэтином используют препараты железа для парентерального введения. Оказалось, что применение препаратов железа для внутривенного введения вместе с эритропоэтином производит дополнительный эффект, повышая уровень гемоглобина в большей степени, чем при применении одного эритропоэтина, и одновременно позволяет снизить дозу последнего [58]. Применение низких доз эритропоэтина уменьшает вероятность развития гипертензии и позволяет снизить стоимость лечения [59].

Комбинированная терапия эритропоэтином и препаратами железа обеспечивает улучшение сердечной функции, клинической симптоматики и пикового потребления кислорода у пациентов с ХСН и анемией [1, 60]. В то же время лечение только внутривенными препаратами железа способно повышать и поддерживать уровень гемоглобина у пациентов с заболеваниями почек [61].

Есть данные, что пациенты с ХСН во многих случаях имеют повышенный уровень эритропоэтина [41] и поэтому, возможно, нет необходимости в назначении им эритропоэтина. Получены данные о связи увеличения уровня ЕРО плазмы с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН независимо от уровней гемоглобина [62]. В связи с этим возникает вопрос: с чем связан успех комбинации эритропоэтина с препаратами железа – с эффектом эритропоэтина или с внутривенным введением железа? К сожалению, крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности препаратов железа в качестве монотерапии при анемии у пациентов с хронической кардиальной патологией не проводилось. По результатам менее крупных и нерандомизированных исследований можно сделать вывод о том, что пероральные формы железа для коррекции данного состояния малоэффективны [58]. Поскольку при пероральном приеме железо не может преодолеть ре-

тикулоэндотелиальный блок [63], внутривенное введение железа может быть более эффективным для лечения пациентов с ХСН.

В 2006 г. было проведено первое проспективное исследование использования внутривенного железа без эритропоэтина у пациентов [64] с систолической сердечной недостаточностью и уровнем гемоглобина ≤ 12 г/дл и дефицитом железа [65]. Пациентам вводился препарат железа внутривенно болюсно в амбулаторных условиях. Период наблюдения составил 92 ± 6 дней. По результатам исследования наблюдалось увеличение уровня гемоглобина с $11,2 \pm 0,7$ до $12,6 \pm 1,2$ г/дл ($p = 0,0007$), сывороточного железа с $9,2 \pm 4,4$ до $13,7 \pm 4,8$ мкмоль/л ($p = 0,009$), ферритина с 87 ± 113 до 217 ± 185 нг/мл ($p = 0,004$) и сатурации трансферрина с $16 \pm 9,5$ до $24,6 \pm 8,4\%$ ($p = 0,009$). По окончании исследования наблюдалось снижение функционального класса сердечной недостаточности, средняя длительность дистанции в 6-минутном тесте увеличилась с 242 ± 78 до 286 ± 72 м ($p = 0,01$), ФВЛЖ увеличилась с 26 ± 13 до $27 \pm 12\%$. Данное исследование продемонстрировало, что внутривенное введение железа у пациентов с ХСН приводит к значимому увеличению уровня гемоглобина, уменьшению клинической симптоматики и повышению толерантности к физической нагрузке. Эти эффекты были достигнуты без применения препаратов эритропоэтина.

Аргентинскими учеными было проведено исследование влияния терапии внутривенным железом на динамику уровней мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка и качества жизни пациентов с ХСН и железодефицитной анемией [66]. Сорок пациентов с гемоглобином менее 12,5 г/дл, сатурацией трансферрина $< 20\%$, ферритином < 100 нг/мл, клиренсом креатинина < 90 мл/мин и ФВЛЖ $\leq 35\%$ были рандомизированы в 2 группы (по 20 в каждой). В течение 5 недель одна группа получала внутривенно железо 200 мг еженедельно, другая – изотонический раствор. Всем пациентам проводилась оценка ка-

чества жизни по Миннесотскому опроснику и 6-минутному тесту ходьбы. После 6 месяцев наблюдения в группе, получавшей терапию железом, было достигнуто достоверное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка, улучшение показателей фракции выброса, теста 6-минутной ходьбы и качества жизни, также у этих пациентов в течение 6 месяцев достоверно ниже было количество повторных госпитализаций (0 из 20 против 5 из 20 в группе не получавших железо, $p < 0,01$; относительный риск = 2,33).

В основе переносимости физической нагрузки пациентов с ХСН лежат многочисленные механизмы, не связанные с нарушением гемодинамики. Среди них несоответствие доставки кислорода и снижение его использования скелетной мускулатурой при выраженной клинической симптоматике ХСН [67, 68]. Признано, что пациенты с ХСН могут быть склонны к развитию железодефицита вследствие истощения запасов железа, нарушения абсорбции и снижения биодоступности в ретикулоэндотелиальной системе [27, 43].

При железодефицитной анемии снижается доставка кислорода тканям и окислительная способность, в результате уменьшается пиковое потребление кислорода (pV_{O_2}) [69–72]. Даже в отсутствие анемии дефицит железа может уменьшать эти показатели [73, 74]. И у пациентов со сниженным гемоглобином, и в отсутствие анемии при железодефиците введение железа корректирует функциональный дефицит. При этом по-

Внутривенное введение железа у пациентов с ХСН приводит к значимому увеличению уровня гемоглобина, уменьшению клинической симптоматики и повышению толерантности к физической нагрузке. Эти эффекты были достигнуты без применения препаратов эритропоэтина.



Так как истинный, или функциональный, железодефицит достаточно часто выявляется у пациентов с ХСН и анемией [27, 43], внутривенное введение железа без сопутствующей терапии эритропоэтином может являться простым и безопасным методом повышения уровня гемоглобина, улучшения клинической симптоматики и увеличения толерантности к физической нагрузке.

ложительное влияние препаратов железа часто превосходит влияние эритропоэтина [69–71, 74, 75]. В исследование FERRIC-HF [76], проведенное в Великобритании и Польше, были включены пациенты II–III ФК ХСН, ФВ $\leq 48\%$, со сниженным пиковым потреблением кислорода и уровнем ферритина менее 100 нг/л или от 100 до 300 нг/л и сатурацией трансферрина менее 20%. Пациенты изучались в двух группах – с анемией, с уровнем гемоглобина $< 12,5$ г/дл и с нормальным гемоглобином от 12,5 до 14,5 г/дл. Результатом этого исследования явилось то, что у пациентов с ХСН и нарушением метаболизма железа (свидетельствующем о возможном железодефиците) внутривенное введение железа было связано со значительным увеличением пикового потребления кислорода и улучшением клинической симптоматики. Эффективность лечения была более выражена в группе пациентов с анемией. В этом исследовании лечения внутривенным железом пациентов с ХСН с функциональным дефицитом с анемией или без нее не было получено значительного увеличения уровня гемоглобина, однако в ответ на проводимую терапию улучшались ФК по NYHA и потребление кислорода [76]. Небольшое исследование внутривенного введения железа без терапии эритропоэтином было проведено и у пациентов с ХСН и хронической почечной недостаточ-

ностью [77]. 32 пациентам с III–IV ФК по NYHA и уровнем гемоглобина < 11 г/дл проводилась терапия внутривенным железом в течение 26 недель. Исследовались показатели гематологии, эхокардиографии и функции почек. По окончании лечения было получено увеличение уровня гемоглобина, наблюдалось значительное улучшение эхокардиографических показателей по окончании исследования, и в группе III ФК у 47,4% снизился ФК ХСН ($p < 0,01$), у пациентов IV ФК снижения не наблюдалось. В 2007–2008 гг. было проведено более масштабное рандомизированное исследование, в котором участвовали 459 пациентов [78] II–III ФК со сниженным уровнем ферритина и/или снижением сатурации трансферрина менее 20% и уровнем гемоглобина 95–135 г/л. Пациенты были рандомизированы на группы в соотношении 2 : 1, одна группа получала внутривенное железо, другая – плацебо. Первичными конечными точками являлись изменения самочувствия пациентов и улучшение функционального класса сердечной недостаточности через 24 недели. Достоверно больше пациентов отмечали среднее или значительное улучшение своего состояния в группе железа (50%) по сравнению с группой плацебо (28%), $p < 0,001$. У 47% пациентов в группе железа по окончании исследования наблюдался I или II ФК по сравнению с 30% в группе плацебо, $p < 0,001$. Достоверно лучше были в группе терапии железом показатели 6-минутного теста ходьбы и Канзасского опросника оценки качества жизни. В подгруппе без анемии (с уровнем гемоглобина более 120 г/л) эффект терапии был таким же, как и в остальной группе. В подгруппе без анемии не наблюдалось достоверного увеличения уровня гемоглобина на фоне лечения железом, в то время как у пациентов с исходной анемией уровень гемоглобина возрос значительно (в среднем на $9,1 \pm 2,2$ г/л, $p < 0,001$). Количество госпитализаций явлений было сопоставимо в обеих группах. В результате проведенного исследования был сделан вывод об улучшении качества жизни

и повышении толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН и дефицитом железа как у пациентов со сниженным гемоглобином, так и с нормальным. М.В. Мельник, А.М. Шилов, И.Р. Ким и соавт. [79] обследовали 62 больных ХСН с железодефицитной анемией, которым на фоне стандартной терапии ХСН (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, сердечные гликозиды) проводилась коррекция дефицита железа путем внутривенного введения Венофера с последующим назначением пероральных препаратов железа. По окончании лечения у пациентов наблюдалось увеличение уровня сывороточного железа на 95,5%, уровня гемоглобина – на 9,8%, получено значительное снижение функционального класса ХСН, увеличение ФВЛЖ и толерантности к физической нагрузке. Можно предположить, что эффекты препаратов железа на сердечную деятельность могут быть связаны не только с увеличением оксигенации при повышении уровня гемоглобина, но также и непосредственно с влиянием на митохондрии и другие клеточные элементы, которым требуется железо, независимо от коррекции анемии. Хотя истинный дефицит железа присутствует у небольшого количества пациентов с ХСН, функциональный железодефицит, который характеризуется снижением доступности железа из тканевых депо для эритропоэза, нередко встречается в популяции больных ХСН [80]. Так как истинный, или функциональный, железодефицит достаточно часто выявляется у пациентов с ХСН и анемией [27, 43], внутривенное введение железа без сопутствующей терапии эритропоэтином может являться простым и безопасным методом повышения уровня гемоглобина, улучшения клинической симптоматики и увеличения толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН и анемией. Данный относительно недорогой метод лечения может играть важную роль в коррекции анемии и/или железодефицита у больных с сердечной недостаточностью. ☺