

**В.А. Капустник, В.В. Брек, Н.Д. Телегика**

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **АНЕМИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Описано современное состояние проблемы диагностики и лечения анемии у больных хронической сердечной недостаточностью. Показано, что использование эритропоэтина в дополнение к стандартному лечению улучшает состояние больных, положительно влияет на показатели кардиогемодинамики, улучшает прогноз.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, анемия, эритропоэтин.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией [1,2].

Анемия постоянно встречается у больных в клинике внутренних болезней и является обычным осложнением многих хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний. Наличие анемии ухудшает прогноз при любом сердечно-сосудистом заболевании. Следует отметить значительную распространённость данного состояния среди взрослого населения многих стран мира [3-5].

У женщин анемия встречается в несколько раз чаще, чем у мужчин.

Во Фремингемском исследовании было показано, что анемия является независимым фактором риска ХСН [4], а в проведённом несколько позже исследовании SOLVD установлено, что уровень гематокрита является независимым фактором смертности при ХСН. Многолетние наблюдения за больными показали, что смертность у больных ХСН составила 22, 27 и 34 % для гематокрита 40-44, 35-39 и менее 35 % соответственно [3-6].

Во Фремингемском исследовании было показано, что анемия - более сильный предиктор необходимости ранней госпитализации, чем артериальная гипертензия или наличие в анамнезе аортокоронарного шунтирования [6].

Очень важными являются результаты исследования [7]. При наблюдении за 12065 пациентами с впервые выявленной ХСН, которые находились в стационаре с 1993 по 2001 г., анемия была обнаружена у 17 % больных. Среди них 21 % - больные с признаками железодефицитной анемии, 8 % - В<sub>12</sub>-фолиеводефицитной анемии. Установить причину анемии не удалось. Больные с анемией были более старшего возраста, чем больные с нормальным уровнем гемоглобина, и у них чаще отмечали наличие гипертензии и хронической почечной недостаточности (ХПН) [7].

Авторы исследования [2] сравнивали частоту и прогностическое значение анемии в популяции пациентов с ХСН из обычной клинической практики и больных, включённых в испытание Val-HeFT. Распространённость анемии составляла 15,5 % . Больные с признаками анемии и в той, и в другой группе отличались от больных с нормальным уровнем гемоглобина тем, что были более старшего возраста, имели более высокий класс ХСН по NYHA, низкий уровень массы тела, высокий уровень креатинина, ишемическую этиологию ХСН и значительно более высокий показатель смертности от всех причин в течение года [8]. И в одной, и в другой группе анемия оказалась независимым предиктором смерти больных с ХСН (RR 1,56 и 1,26 соответственно). Частота встречаемости и развития анемии возрастала по

мере нарастания функционального класса сердечной недостаточности (от I до IV ФК по NYHA).

Исследование W. Wilson Tang [9], в котором участвовало 2011 больных ХСН, наблюдавшихся амбулаторно и находившихся в стабильном состоянии, продемонстрировало, что при первом визите больных анемия удалось выявить у 16,1 %.

Распространённость анемии среди больных ХСН в значительной степени определяется половой принадлежностью [10, 11]. В большинстве крупных исследований отмечается, что среди больных с ХСН и анемией преобладают женщины [11, 12]. Так, по данным клинического исследования ELITE II [3], у женщин уровень гемоглобина < 12 г/дл встречается более чем в два раза чаще, чем у мужчин [3]. Среди этиопатогенетических факторов, способствующих развитию анемии у больных ХСН, обращает на себя внимание активация цитокинов, особенно фактора некроза опухоли (ФНО)-а, который вызывает снижение синтеза эритропоэтина, нарушение функции костного мозга [5]. Это ведёт к нарушению эритропоэза, снижению функциональной способности и жизнеспособности эритроцитов [1, 13]. Отмечается, что активация ФНО значительно снижает чувствительность рецепторов к эритропоэтину, нарушает процессы высвобождения и утилизации железа [3, 14]. При изучении популяции больных с тяжёлым течением сердечной недостаточности (III, IV ФК по NYHA) была установлена тесная взаимосвязь между содержанием циркулирующего ФНО, рецепторов ФНО-1, ФНО-2 и некоторых других маркёров активации цитокинов с уровнем гемоглобина [15, 16]. В этом исследовании, как и в ряде других, была в очередной раз подтверждена связь анемии у больных ХСН с выраженностью иммунного воспаления [5, 14].

В последнее время обращает на себя внимание частое сочетание ХПН и ХСН [13]. Поражение почек у декомпенсированных больных развивается в связи с почечной вазоконстрикцией и ишемией, что приводит к нарушению секреции почками эритропоэтина [3, 5].

Как известно, эритропоэтин - это гормон, который образуется в корковом слое почек и регулирует синтез эритроцитов и периферическую оксигенацию. Уровень эритропоэтина у больных ХСН и нарастание тяжести недостаточности кровообращения между собой взаимосвязаны [16].

При сердечной недостаточности происходят снижение почечного кровотока и изменения синтеза эритропоэтина [3, 7], что ведёт к нарушению эритропоэза. Нарастающая анемия способствует развитию тканевой гипоксии, которая в какой-то степени компенсируется периферической вазодилатацией [2]. Компенсаторное повышение тонуса симпатической нервной системы в ответ на вазодилатацию при снижении АД усугубляет нарушение почечного кровотока [5, 13]. Снижение почечного кровотока предопределяет активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Повышенный выброс альдостерона вызывает задержку натрия и воды в организме больного [1]. Задержка натрия и воды вызывает увеличение объёма циркулирующей крови и, соответственно, способствует увеличению возврата крови к сердцу, что приводит к дилатации его полостей [14]. На этом фоне отмечается увеличение внутримиеокардиального напряжения и повышение потребления кислорода миокардом. Такие гемодинамические сдвиги вызывают снижение коронарного резерва, гибель (апоптоз) кардиомиоцитов и усугубляют симптоматику сердечной недостаточности [15].

Несмотря на значительную активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что, как известно, стимулирует продукцию эритропоэтина, у больных с ХСН и анемией не отмечается повышения уровня эритропоэтина, что связано с выраженными и нередко нарастающими изменениями функции почек [17].

Почечная анемия — важный фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. В исследовании R. Foley et al. [13] установлено, что снижение уровня гемоглобина на 1 г/дл у больных ХПН ассоциировалось с развившейся или сопутствующей сердечной недостаточностью. Хроническая анемия в значительной степени способствует длительной перегрузке объёмом, что вызывает дилатацию полостей желудочков [15]. У таких больных снижение среднего уровня гемоглобина на каждый 1 г/дл способствует значимому увеличению смертности [1, 5]. Наиболее важный предиктор возможного развития терминальных стадий ХПН у больных ХСН - это развитие эссенциальной гипертонии [6]. Наблюдения свидетельствуют о том, что после перенесённого инфаркта миокарда у больных отмечается снижение клубочковой фильтрации в пределах 1 мл/мин в месяц, если ХСН не лечилась [1, 3, 5].

У больных ХСН с низким уровнем гемоглобина обычно отмечается снижение уровня альбуминов в плазме крови, индекса массы тела [5]. Это может быть связано с алиментарными факторами, вызванными нарушениями питания больных [3]. Нередко анемический синдром при ХСН обусловлен гетерогенными причинами, в частности, назначением ингибиторов АПФ, которые принимают большинство пациентов [18]. Препараты этой группы вызывают ослабление эффектов эритропоэтина и, соответственно, снижение эритропоэза [1, 18]. В последнее время установлено, что и сама анемия способствует развитию декомпенсации, то есть влияние этих состояний друг на друга является комплексным [5]. При анемии необходимое для тканевого метаболизма количество кислорода обеспечивается только за счёт сердечного выброса, что истощает функциональные резервы и может привести к развитию значимой сердечной недостаточности [19]. Схожая патофизиологическая ситуация наблюдается при разных видах анемии, в том числе у больных с поражением почек [13].

D. Silvelberg et al. [20] рекомендовали использовать термин «кардиальная анемия», который объясняет ситуацию, когда ХСН может быть причиной ХПН, и оба эти состояния вызывают развитие анемии разной степени выраженности. Известно, что анемия в сочетании с почечной недостаточностью является неблагоприятным прогностическим признаком у декомпенсированных больных [20].

Многомесячное наблюдение за больными, которым проводили ангиопластику коронарных артерий, показало, что смертность была значимо выше среди лиц с более низкими значениями гематокрита и скорости клубочковой фильтрации [6]. Ещё в одном наблюдении за 4309 больными, которые перенесли баллонную ангиопластику, проанализирована связь между уровнем гемоглобина и показателями летальности [1, 13].

Было установлено, что чем ниже уровень гемоглобина, тем выше частота смертности. В группе больных при уровне гемоглобина 10,8 г/дл частота смертности была 22 %, при уровне 12,7 г/дл - 11 %, у пациентов со средним уровнем 13,9-15,4 г/дл - 7-6 % [3]. Проведённое исследование свидетельствует о том, что снижение уровня гемоглобина на 1 г/дл увеличивает риск смертности на 30 % ( $p < 0,001$ ).

Неблагоприятный прогноз у больных ХСН с признаками анемии подтверждает M. Ceresa et al. [14]. При трёхлетнем наблюдении за 980 больными, средний возраст ( $53,1 \pm 9,4$ ) года, среди которых было 85 % мужчин с фракцией выброса ( $25 \pm 8$ ) % и III-IV ФК по NYHA, анемию диагностировали при уровне гемоглобина  $< 12$  г/дл. Первичными конечными точками в данной работе были сердечная смерть и пересадка сердца. Было показано, что обострение сердечно-сосудистой патологии, усугубление сердечной недостаточности достоверно чаще наблюдается среди больных, страдающих анемией, чем у лиц с нормальным уровнем гемоглобина (39 и 27 % соответственно). Поданным этого исследования, у больных с анемией, число которых составило 19 % от числа обследованных, определялись более низкий индекс массы тела - ( $24 \pm 3$ ) и ( $25 \pm 4$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ ,  $p < 0,004$ , ФК по NYHA (64 % больных имели III, IV ФК против 41 % больных без анемии) и значительно более низкая переносимость физических нагрузок (максимальное потребление кислорода у таких больных составило 12,4 против 14,8  $\text{мл}/\text{мин}/\text{кг}^{-1}$ ;  $p < 0,001$ ). A. Maggioni et al. [2] обнаружили сходную взаимосвязь с названными показателями. При анализе результатов обследования 5010 больных ХСН, включённых в исследование Val-HeFt, была установлена более высокая частота встречаемости анемии при ХСН по мере снижения индекса массы тела [2]. Низкий индекс массы тела ассоциировался с достаточно высокой летальностью ( $p = 0,49$ ). Наблюдения группы японских специалистов за 38 больными, госпитализированными в кардиологический стационар по поводу ХСН, позволили сделать вывод о том, что умеренное снижение уровня гемоглобина у больных данного профиля является важным признаком нарастающих нейрогуморальных нарушений, снижения толерантности к физическим нагрузкам, что, как правило, сопутствует декомпенсации ХСН [21]. В исследовании [3] было показано, что среди 1332 стационарных больных с ХСН анемия ( $\text{Hb} < 12,0$  г/дл) обнаруживалась у 27,4 %. Встречаемость анемии среди женщин - 30,7 %, среди мужчин - 23,1 %. Наряду с этим отмечалась корреляционная связь между частотой встречаемости анемии и ФК ХСН: чем более высоким был функциональный класс, тем чаще отмечался уровень гемоглобина менее 12 г/дл. У этих же больных отмечалось увеличение уровня креатинина по мере падения уровня гемо-

глобина [3]. Сходные данные были получены и в исследовании [16]. При наблюдении за больными ХСН нужно учитывать, что сопутствующая анемия может приводить к резистентности к проводимому лечению [9], особенно в случае, если не проводится соответствующая лечебная коррекция анемии [1]. При оценке эффективности переливания крови у 78974 больных старше 65 лет с анемией и сердечно-сосудистой патологией (пациенты наблюдались после перенесённого острого инфаркта миокарда) было установлено, что показатель 30-дневной смертности отрицательно коррелировал со значением гематокрита. Переливание крови достоверно уменьшало данный показатель у больных с уровнем его 5,0-24,0 % [21]. По-видимому, у такого специфического контингента больных переливание крови как способ борьбы с анемией может способствовать некоторому улучшению краткосрочного прогноза [1, 21]. Другие работы не подтвердили пользы такой терапии [1, 14].

Дефицит железа, развитие сидеропении при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях часто связаны со снижением потребления пищи, синдромом мальабсорбции, использованием аспирина в профилактических целях [3]. Для коррекции данного состояния, связанного с сидеропенией, требуется парентеральное введение препаратов железа, так как его пероральные формы малоэффективны [5, 19]. Внутривенные формы введения потенцируют действие эритропоэтина, что может способствовать более быстрому достижению стабилизации у декомпенсируемых больных.

В исследовании P. Aidan et al. [22] 16 больным ХСН II—III ФК по NYHA с низкой фракцией выброса  $(26 \pm 13) \%$  внутривенно вводили препараты железа в дозе 1 г/сут на протяжении двух недель. В последующем больные наблюдали в течение трёх месяцев. Проведённая терапия способствовала увеличению уровня гемоглобина с  $(11,2 \pm 0,7)$  до  $(12,6 \pm 1,2)$  г/дл ( $p=0,0007$ ), улучшились показатели теста с 6-минутной ходьбой. Побочные эффекты при проведении терапии не наблюдались.

Важное значение при проведении терапевтических мероприятий у больных ХСН с анемией имеет эритропоэтин [20]. Как уже отмечалось, активность эритропоэтина у таких больных снижена, что в значительной степени связано с повышением продукции цитокинов, и как результат этого развивается анемический синдром [23]. Следует

учитывать, что эритропоэтин оказывает и прямое положительное действие на функцию сердца, мозга, вызывая усиление ангиогенеза и снижение клеточного апоптоза [5, 22]. На фоне коррекции анемии эритропоэтином отмечалось заметное улучшение течения ХСН, что было продемонстрировано в исследованиях [16, 23]. Так, при наблюдении за 26 больными с тяжёлой степенью ХСН, резистентной к проводимой терапии, и уровнем гемоглобина 12 г/дл в динамике лечения эритропоэтином в дозе 4-10 тыс. ЕД подкожно 1 раз в неделю и парентерально вводимым препаратом железа в дозе 200 мг однократно в 1-2 недели удалось достичь значительного клинического улучшения. После проведённого 7-месячного лечения у пациентов отмечалось уменьшение одышки, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, фракция выброса возросла с  $(28 \pm 5)$  до  $(35 \pm 8) \%$  ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим у больных стабилизировался клиренс креатинина, выявлена тенденция к уменьшению дозировок диуретиков [20].

При обследовании 78 больных ХСН и анемией (уровень гемоглобина  $< 12,0$  г/дл) в динамике лечения эритропоэтином-бета и при необходимости препаратами железа для внутривенного введения удалось повысить уровень гемоглобина через  $(20,7 \pm 12,1)$  месяца лечения с  $(10,2 \pm 1,1)$  до  $(13,5 \pm 1,2)$  г/дл ( $p < 0,01$ ). При этом значительно улучшились показатели, характеризующие сократительную функцию миокарда, улучшился функциональный класс ХСН, снизилось число госпитализации больных. Уровень креатинина плазмы крови и его клиренс были стабильны в течение всего периода наблюдения [18].

При изучении влияния эритропоэтина на течение умеренной и тяжёлой ХСН D. Macsipi [23] также было установлено его положительное влияние на течение заболевания. Лечение препаратом сопровождалось увеличением роста толерантности к физическим нагрузкам, улучшением показателей 6-минутного теста ходьбой, увеличением максимальной скорости потребления кислорода. Лечение эритропоэтином сопровождалось уменьшением выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка, увеличением фракции изгнания и ударного объёма. Препарат способен улучшать функцию эндотелия [2]. Эритропоэтин оказывает стимулирующее действие на образование и высвобождение молодых клеток из костного мозга в кровь [20]. Известно, что кривая диссоциация кислорода у этих клеток сдви-

нута вправо относительно нормальных клеток и вызывает значительное высвобождение повышенного количества кислорода в ткани, чем это происходит обычно [1, 19].

Таким образом, анемия нередко сопутствует хронической сердечной недостаточности. Её распространённость среди больных составляет от 10 до 25 %. Наличие анемии обычно ассоциируется с тяжестью сердеч-

ной недостаточности. Важное дополнение к стандартной терапии больных хронической сердечной недостаточностью при наличии анемии - назначение эритропоэтина. Такое лечение положительно влияет на показатели сократительной функции миокарда, течение самой сердечной недостаточности, прогноз. Исследования в этом направлении продолжаются.

#### Список литературы

1. Арутюнов Г. П. Анемия у больных с ХСН / Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т. 4, № 5. - С. 224-228.
2. Maggioni A. Prevalence and prognostic role of anemia in patients with heart failure in the IN-CHF Registry and the Val-HeFT trial / A. Maggioni, R. Laini, I. Anand // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P. 272.
3. Терещенко С. Н. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко. - М., 2007. - С. 224.
4. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham study insights / W. Kannel // Eur. Heart J. - 1987. - Vol. 8. - P. 23-29.
5. Шилов А. М. Анемии при сердечной недостаточности / А. М. Шилов, М. В. Мельник // Рос. мед. журн. - 2003. - Т. 11, №9. - С. 545-548.
6. Knight E.L. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) / E. L. Knight, R. J. Glynn // Am. Heart J. - 1999. - Vol. 138. - P. 849-855.
7. Ezekowitz I. Anemia in common in heart failure and associated with poor outcomes insights from cohort of 12065 patients with new-onset heart failure / I. Ezekowitz, F. McAlister // Circulations. - 2003. - Vol. 107. - P. 223-225.
8. Jochmann N. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease / N. Jochmann, K. Stangi, E. Garde // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 26. - P. 1585-1595.
9. Wilson Tang W. Anemia in ambulatory patients with chronic heart failure / Wilson W. Tang, H. Miller, M. Partin // J. Am. College Cardiology. - 2003. - Vol. 41. - P. 6-8.
10. Bello N. Epidemiology of coronary heart disease in women / N. Bello, L. Mosca // Progress in cardiovascular disease. - 2004. - Vol. 46. - P. 287-295.
11. Olivetti G. Gender differences and aging: effects on the human heart / G. Olivetti, G. Giordano, D. Corradi // J. Am. College Cardiology. - 1995. - Vol. 26. - P. 1068-1079.
12. Cohn J. N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blockers valsartan in chronic heart failure / J. N. Cohn, G. A. Tognoni // New England J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1667-1675.
13. Foley R. N. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease / R. N. Foley, P. S. Parfrey, D. Harnett // Am. J. Kidney Disease. - 1996. - Vol. 28. - P. 53-61.
14. Ceresa M. Anemia in chronic heart failure patients: clinical significance and prognostic value / M. Ceresa, S. Capomolla, D. Febo // Eur. Heart J. - 2003. - Vol. 24. - P. 362.
15. Bolger A. P. Anemia in chronic heart failure in relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance / A. P. Bolger, W. Doehner, R. Sharma // Circulation. - Vol. 106. - P. 570-571.
16. Kats Z. D. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure / Z. D. Kats, D. Mancini, K. Hryniewicz // Eur. J. Heart Failure. - 2003. - Vol. 2, № 2. - P. 221-224.
17. Eisenberg M. Angiotensin II Receptor blockers in congestive heart failure / M. Eisenberg, L. Gioia // Cardiovascular review. - 2006. - Vol. 14. - P. 26-34.
18. Shekelle P. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials / P. Shekelle, M. Rich, S. Morton // J. Am. College Cardiology. - 2003. - Vol. 41. - P. 1529-1538.
19. Silverberg D. S. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron / D. S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum // Nephrology Dial Transplantation. - 2003. - Vol. 18. - P. 141-146.
20. Silverberg D. S. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatments of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function,

tional cardiac class and markedly reduces hospitalizations / D. S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum // J. Am. College Cardiology. - 2000. - Vol. 35. - P. 1737-1744.

21. *Wu W.* Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction / W. Wu, S. Rathore, Y. Wang // New England J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1230-1236.

22. *Aidan P.* Intravenous iron for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure / P. Aidan, R. Frederic, H. Pentson // J. Am. College Cardiology. - 2006. - Vol. 46, № 6. - P. 1225-1228.

23. *Mansini D. M.* Effect of Erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure / D. M. Mansini, S. D. Katz, C. Lang // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 294-299.

*В.А. Капустник, В.В. Брек, Н.Д. Телегіна*

#### АНЕМІЯ І ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Описаний сучасний стан проблеми діагностики та лікування анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність. Показано, що використання еритропоєтину в доповнення до стандартного лікування покращує загальний стан хворих, позитивно впливає на показники кардіогемодинаміки, покращує прогноз.

*Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемія, еритропоєтин.*

*В.А. Капустник, В.В. Брек, Н.Д. Телегіна*

#### ANEMIA AND CHRONIC HEART FAILURE

The work describes present situation in diagnostics and treatment of chronic heart failure in patients with anemia. It shows that application of erythropoietin, in addition to conventional management in this category of patients, improves their feels, influences positively on cardiodynamics and makes prognosis for a disease more favorable.

*Key words: chronic heart failure, cardiac insufficiency, anemia, erythropoietin.*

*Поступила 28.11.11*