

## Функциональное состояние почек у пациентов с анемией и тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Эффекты лечения препаратами железа

М.А. Ефремовцева, Т.А. Казанцева, Л.Г. Александрия, Т.Б. Дмитрова  
Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

## Renal function in patients with anemia and severe chronic heart failure: effects of iron medications

М.А. Efremovtseva, Т.А. Kasantseva, L.G. Aleksandriya, Т.В. Dmitrova  
Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

---

**Цель.** Оценить частоту сочетания анемии с дисфункцией почек у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и эффекты терапии внутривенными (в/в) препаратами железа у данной группы больных.

**Материал и методы.** Были обследованы 42 пациента с ХСН III-IV функциональных классов NYHA в возрасте 44–83 лет (средний возраст  $69,3 \pm 1,2$ ) со стабильным течением ХСН. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали, учитывая концентрацию креатинина по формуле MDRD. Анемию диагностировали по критериям ВОЗ при уровне гемоглобина (Hb)  $< 130$  г/л у мужчин и  $< 120$  г/л у женщин. 11 пациентов получали терапию Венофером в течение 24 недель, до терапии и после лечения выполняли тест с 6-минутной ходьбой (6мх).

**Результаты.** Анемия выявлена у 17 (40,5 %) пациентов, из них 13 имели дефицит железа. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) (СКФ  $< 60$  мл/мин) диагностирована в 64,7 % случаев. Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группе пациентов с кардиоренальным синдромом (СКФ  $< 60$  мл/мин) в зависимости от наличия или отсутствия анемии. Получена достоверная обратная корреляционная связь между уровнем Hb и креатинина ( $p = -0,02$ ) и прямая зависимость между уровнем гематокрита (Ht) и СКФ ( $p = 0,044$ ). На фоне терапии в/в препаратами железа отмечено достоверное повышение Hb со  $128,2 \pm 14,4$  г/л до  $139,0 \pm 17,4$  ( $p = 0,03$ ) и Ht с  $38,4 \pm 3,5$  до  $41,3 \pm 5,06$  ( $p = 0,03$ ), и увеличение толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) по результатам теста 6мх.

**Заключение.** Для больных с тяжелой ХСН было характерно сочетание кардиальной патологии с дисфункцией почек и железодефицитной анемией. На фоне терапии препаратами железа в наблюдаемой группе не отмечено серьезных нежелательных явлений, при этом достоверное повышение Hb и Ht сочеталось с повышением ТФН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, почечная дисфункция, железодефицитная анемия.

**Aim.** To investigate the prevalence of anemia and renal dysfunction combination among patients with severe chronic heart failure (CHF), as well as the effects of intravenous (i/v) iron therapy.

**Material and methods.** In total, 42 patients (mean age  $69,3 \pm 1,2$  years) with Functional Class III-IV stable CHF (NYHA classification) were examined. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated based on creatinine concentration (MDRD formula). Anemia was diagnosed by WHO criteria: hemoglobin (Hb) level  $< 130$  g/l in men and  $< 120$  g/l in women. Eleven patients were administered Venofer for 24 weeks. At baseline and after the treatment course, 6-minute walk test (6mw) was performed.

**Results.** Anemia was diagnosed in 17 (40,5%) patients, including 13 with iron deficiency. Chronic renal failure (CRF; GFR  $< 60$  ml/min) was observed in 64,7% of the participants. Clinical and laboratory parameters were compared in patients with cardiorenal syndrome (GFR  $< 60$  ml/min) with or without anemia. Significant negative correlation was observed between Hb and creatinine levels ( $p = -0,02$ ), with positive correlation between hematocrit (Ht) and GFR levels ( $p = 0,044$ ). Intravenous iron therapy was associated with a significant increase in Hb (from  $128,2 \pm 14,4$  to  $139,0 \pm 17,4$  g/l;  $p = 0,03$ ), Ht (from  $38,4 \pm 3,5$  to  $41,3 \pm 5,06$ ;  $p = 0,03$ ), and physical stress tolerance (PST), according to 6mw test results.

**Conclusion.** The combination of cardiac pathology, renal dysfunction and iron-deficient anemia was typical of patients with severe CHF. Iron therapy was associated with significant increase in Hb, Ht, and PST levels, without any severe adverse effects.

**Key words:** Chronic heart failure, renal dysfunction, iron-deficient anemia.

---

Почечная дисфункция и анемия наряду с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР), независимо друг от друга увеличивают риск смерти и число госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Это подтверждается данными многих рандомизированных, клинических исследований. В ретроспективном исследовании OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure), уровень гемоглобина (Hb) < 12 г/дл увеличивал риск смерти или повторной госпитализации на 13 %. При этом более тяжелый функциональный класс (ФК) СН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) ассоциировался с более низким уровнем Hb и высоким содержанием креатинина [1]. Аналогичные данные получены в исследовании ANCHOR (Anemia in Chronic Heart Failure: outcomes and Resource Utilization) [2]. В исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), в котором принимали участие 6563 больных, показано, что частота выживаемости наиболее высокая у пациентов с показателем гематокрита (Ht)  $\geq 40$  % [3].

При обследовании пациентов с ХСН был диагностирован кардиоренальный анемический синдром у 18,8 % пациентов и установлено наличие независимой связи между степенью нарушения функции почек и изменением релаксации левого желудочка (ЛЖ) – чем ниже скорость клубочковой фильтрации (СКФ), тем больше время изоволюметрического расслабления ЛЖ [4]. Согласно анализу базы данных среди 2941 пациентов с ХСН уровень Hb < 110 г/л имел место у 8,1 % и ассоциировался с уровнем СКФ < 25 мл/мин и более высоким ФК ХСН [5]. В исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) было установлено, что исходное содержание Hb является независимым предиктором удвоения концентрации креатинина у больных инсулин-независимым сахарным диабетом (СД) и с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [6]. В ранних и более поздних проспективных исследованиях отчетливо показано, что лечение анемии способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции.

Среди возможных причин анемии при ХСН обсуждаются почечная дисфункция с угнетением продукции эритропоэтина (ЭПО) или резистентность к нему, дефицит железа, гемодилюция, недостаточное питание, воспаление с высоким уровнем цитокинов, нарушение функции костного мозга, лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и ацетилсалициловой кислотой. Хроническое воспаление не только подавляет эритропоэз, но также ингибирует мобилизацию накопленного железа, а также может быть причиной скрытых кровопотерь из желудочно-кишечно-

го тракта в результате образования микроэрозий в условиях гипоксии слизистой [7,8].

Анемия является прогностически неблагоприятным фактором как в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и почечной патологии, что связано с развитием тканевой гипоксии, и способствует прогрессированию тубулоинтерстициальных изменений, снижению СКФ и продукции ЭПО. Анемия может усугублять внутригломерулярную гипертензию и протеинурию через симпатическую стимуляцию и активацию ренин-ангиотензиновой системы с увеличением объема циркулирующей крови и венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия [9].

Согласно Европейским рекомендациям по лечению анемии почечного генеза, всем пациентам с уровнем Hb < 110 г/л, при исключении других причин анемии, показана терапия эритропоэз-стимулирующими препаратами в сочетании с препаратами железа, что дает хороший клинический результат [10].

Применение Венофера (железо-гидроксид сахарозный комплекс) позволяет достичь целевых значений Hb, обеспечивает поддержание показателей обмена железа на оптимальном уровне и приводит к уменьшению необходимой дозы дорогостоящих препаратов ЭПО у пациентов с ХБП примерно на 30 % [11].

В настоящее время не существует четких рекомендаций по лечению анемии у больных с ХСН, что можно объяснить противоречивыми данными, полученными в ходе исследований, проведенных в данной популяции больных. В исследовании CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) у пациентов с тяжелыми ССЗ при нормализации уровня Hb отмечалось увеличение общей летальности и частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в сравнении с группой, имевшей более низкий Hb; одновременно в этом исследовании отсутствовали различия по частоте сердечно-сосудистой смертности [12]. Необходимо отметить, что все больные имели терминальную стадию ХПН (ТХПН) и находились на программном гемодиализе. В других исследованиях не было отмечено значимого различия по летальности и частоте развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от содержания Hb, многие авторы указывают на улучшение качества жизни (КЖ) больных [13–15].

## Материал и методы

Скринированы 42 пациента с ХСН III-IV ФК (NYHA) в возрасте 44–83 года (средний возраст  $69,3 \pm 1,2$ ) со стабильным течением ХСН; женщин было 27, мужчин 15. Длительность ХСН составила  $2,67 \pm 0,44$  года. Гипертоническая болезнь имела место в 100 % случаев, постинфарктный кардиосклероз – у 33,3 % больных, фибрилляция предсердий – у 42,85 %, СД 2 типа – у 23,8 %. III ФК ХСН был диагностирован у 37 (88,1 %),

IV ФК – у 5 (11,9 %) больных. Все пациенты находились на оптимальной терапии ХСН. ИАПФ получали 38 (90,5 %), β-адреноблокаторы – 33 (78,6 %), диуретики – 37 (88,1 %), антагонисты альдостерона – 17 (40,5 %) больных.

СКФ рассчитывали, основываясь на концентрации креатинина по формуле MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease Study). Средняя концентрация сывороточного креатинина составила  $108,96 \pm 34,4$  мкмоль/л, средняя СКФ –  $54,01 \pm 15,3$  мл/мин. СКФ < 60 мл/мин наблюдалась у 28 (66,6 %) больных. Анемию диагностировали по критериям ВОЗ при уровне Hb < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин.

11 пациентов лечились Венофером в течение 24 недель (фаза коррекции и фаза поддерживающей терапии). До терапии препаратами железа и после лечения выполнялся тест 6-минутной ходьбы (бмх).

Результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента; проводили однофакторный корреляционный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6,0. Показатели представлены как  $M \pm SE$ . Различия достоверны при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анемия выявлена у 17 (40,5 %) пациентов, из них 13 больных имели дефицит железа и 4 – дефицит витамина В<sub>12</sub>. Средняя СКФ по формуле MDRD в этой группе больных составила  $52,3 \pm 3,2$  мл/мин; ХПН (СКФ < 60 мл/мин) диагностирована в 64,7 % случаев. У пациентов без анемии СКФ < 60 мл/мин наблюдалась у 64 %. Микроальбуминурия (МАУ) отсутствовала.

Все больные с диагностическими признаками анемии были разделены на 2 группы по величине СКФ: I – СКФ < 60 мл/мин, II – СКФ > 60 мл/мин. Обе группы пациентов были сопоставимы по исходным лабораторным показателям. Обращало на себя внимание значительные различия по содержанию С-реактивного белка (СРБ), однако эти различия недостоверны. Наблюдалась достоверная обратная корреляционная связь между уровнями Hb и креатинина ( $r = -0,02$ ). Достоверных различий между уровнем Hb и СКФ получено не было. Четкая прямая связь была определена между уровнем Ht и СКФ ( $r = 0,044$ ).

Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группе пациентов с кардиоренальным синдромом (СКФ < 60 мл/мин) в зависимости от наличия или отсутствия анемии. В группе пациентов с анемией, содержание СРБ было существенно выше.

У 11 пациентов, получавших препараты железа (Венофер) в/в отмечено достоверное увеличение Hb со  $128,2 \pm 14,4$  г/л до  $139,0 \pm 17,4$  ( $p = 0,03$ ) и Ht с  $38,4 \pm 3,5$  до  $41,3 \pm 5,06$  ( $p = 0,03$ ). На фоне терапии в/в препаратами железа достоверно увеличилась толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) по результатам теста бмх в сравнении с результатами, полученными до начала лечения –  $266,64 \pm 88,26$  м и  $202,91 \pm 64,71$  м соответственно ( $p = 0,01$ ).

## Обсуждение

У пациентов с ХСН анемия диагностирована в 40,5 % случаев, что несколько превышает ее распространенность по литературным данным и, вероятно, обусловлено тем, что в обследование были включены больные с тяжелой ХСН (III-IV ФК по NYHA). Кардиоренальный синдром (СКФ < 60 мл/мин) был выявлен у 66,6 % больных, при этом частота почечной дисфункции существенно не различалась в группах больных с анемией и без нее – 64,7 % и 64 % соответственно.

У больных с анемией в зависимости от наличия ХПН имелись значимые отличия по содержанию СРБ (при ХПН в 4 раза выше), при сравнении групп больных с ХПН, выделенных в зависимости от наличия анемии; также было отмечено повышение СРБ в 2,5 раза в группе пациентов с анемией. Полученные различия не были статистически достоверны, что связано, по-видимому, с небольшим количеством пациентов в группах сравнения, однако роль маркеров хронического системного воспаления как ФР развития анемии при кардиоренальном синдроме требует дальнейшего уточнения.

В большинстве случаев (76,7 %) анемия носила железодефицитный характер. Пациенты с анемией в сочетании с ХПН были несколько старше, они имели более высокие уровни креатинина и СРБ, а ТФН по данным теста бмх была ниже, однако различия между группами были недостоверны.

В группе пациентов, получавших лечение Венофером, отмечено достоверное повышение ТФН ( $p = 0,01$ ) на фоне нормализации показателей обмена железом. При этом у пролеченных больных за время наблюдения отсутствовали нежелательные явления, связанные с введением препарата, повторные госпитализации, декомпенсации ХСН и тромбоэмболические осложнения.

Таким образом, для больных с тяжелой СН (III-IV ФК по NYHA) было характерно сочетание кардиальной патологии с дисфункцией почек (66,6 %) и состоянием абсолютного железодефицита (45,24 %), а анемия была обусловлена чаще всего недостатком железа. Получена существенно более высокая концентрация СРБ у пациентов с анемией и кардиоренальным синдромом, что позволяет рассматривать воспаление в качестве фактора, способствующего развитию анемии у данной категории больных. На фоне терапии препаратами железа не отмечено серьезных нежелательных явлений, а ТФН достоверно увеличилась.

Учитывая постоянно растущую распространенность ХСН, а также данные об улучшении КЖ этой категории пациентов, и уменьшение симптомов ХСН на фоне лечения анемии, необходимы дальнейшие, крупномасштабные, рандомизированные исследования по изучению безопасности и выживаемости пациентов с ХСН на фоне коррекции содержания Hb. Прежде всего, это касается больных с кардиоренальным анемическим синдромом, при котором риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений значительно выше, чем в популяции пациентов с ХСН.

## Литература

1. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 460–6.
2. Go AS, Yang J, Ackerson LM, 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: Out comes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113: 2713–23.
3. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, et al. 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). *Am Heart J* 1999; 138: 849–55.
4. Шутов А.М., Тармонова Л.Ю., Чернышева Е.В., Альберт М.А. Кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого возраста. *Нефрол диал* 2006; 8(4): 350–3.
5. Philipp S, Henrike O, Schink T, et al. Luft and Willenbrock R. The impact of anaemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function. *Oxford J NDT* 2005; 20(5): 915–9.
6. Keane W, Brenner B, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int* 2003; 63: 1499–507.
7. Canaud B, Mann J, Teatini U, et al. Оптимальное лечение нефрогенной анемии. *Ж Анемия* 2005; 1: 23–5.
8. Norman JT, Clark IM, Garcia PL. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int* 2000; 58(6): 2351–66.
9. Добронравов В.А. Анемия и хроническая болезнь почек. *Ж Анемия* 2005; 2: 3.
10. Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью. *Ж Анемия* 2005; 2: 10–21.
11. Шилов В.Ю., Денисов А.Ю., Хасабов Н.Н. Венофер в лечении анемии у больных на программном гемодиализе. *Ж Анемия* 2005; 1: 13–21.
12. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584–90.
13. Strippoli GF, Manno C, Schena Fp, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit for the anaemia of chronic renal disease (Cochrane review). *Cochran Database Syst Rev* 2003; 1: CD003967.
14. D'Рьеке TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–84.
15. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–98.

Поступила 13/05–2008