

Захидова К.Х.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева Минздрава АР, Баку, Азербайджан

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОРРЕКЦИИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, кардиоренальный синдром, ферритин, эритропоэтин, цитокины.

Ссылка для цитирования: Захидова К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(1):25–31.

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности различных схем терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией. **Материалы и методы.** В исследование включены 208 больных с ХСН ишемической этиологии (средний возраст $60,6 \pm 1,4$ года). У 174 больных диагностирована анемия. Контрольную группу составили 34 больных с ХСН без анемии. Согласно тактике лечения с применением метоксиполиэтиленгликол эпoэтин- β (МЭБ) в дозе 0,60 мкг/кг и внутривенного препарата железа гидроксид-сахарозный комплекс в дозе 200 мг. В зависимости от лечебной тактики пациенты с ХСН и анемией были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли пациенты без антианемического лечения; во 2-ю группу – пациенты с антианемическим лечением – МЭБ – препарат эритропоэтина; в 3-ю группу – пациенты с антианемическим лечением – сахаратом железа внутривенно; в 4-ю группу – пациенты с антианемическим лечением – комбинированное лечение МЭБ и железо внутривенно. Лечебная тактика подбиралась в зависимости от уровней в крови ферритина, СТ, эритропоэтина. У всех больных определяли уровни гемоглобина, ферритина, эритропоэтина (ЭПО), N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, интерлейкинов IL-1, IL-6 и а-фактора некроза опухоли в плазме крови, насыщение (сатурация) трансферрина железом (СТ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) до и после лечения. Параметры систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) определяли методом эхокардиографии. **Результаты.** У пациентов с ХСН I–IV класса по классификации NYHA и анемией на фоне терапии базисными препаратами в комбинации с МЭБ отмечалось повышение уровней ЭПО, гемоглобина, гематокрита, ферритина, СТ. Длина пройденного расстояния в подгруппах больных с ФК I–II и ФК III–IV по итогам теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) достоверно увеличилась на 25,1 и 38,3%, а СКФ – на 24,5 и 14,9% соответственно. На фоне терапии внутривенным препаратом железа наблюдалось достоверное повышение уровня гемоглобина, ферритина в плазме крови и СТ. При комбинированной терапии МЭБ с внутривенным препаратом железа отмечалась положительная динамика уровней гемоглобина, гематокрита, ферритина, ЭПО, при уменьшении концентрации NT-proBNP и ИЛ-6. Показатель ТШХ достоверно повышался в подгруппах больных с ФК I–II и ФК III–IV на 21,6% ($p < 0,001$) и 64,9% ($p < 0,001$) соответственно. **Заключение.** При лечении пациентов с ХСН и анемией существует необходимость проведения дифференциации в зависимости от уровней ферритина, СТ и ЭПО в плазме крови. У больных с ХСН и анемией комбинированная терапия с назначением МЭБ и внутривенных препаратов железа способствует достоверной положительной динамике уровней гемоглобина, ферритина, ЭПО, а также показателей сократительной функции миокарда ЛЖ. Для определения преимущества комбинированного лечения МЭБ с препаратом железа внутривенно в каждом отдельном случае необходимо провести дифференцированный подход в выборе терапии, т. е. нужны результаты конкретных лабораторных и функциональных показателей. Инновационным в работе является применение МЭБ, который в отличии от других эритропоэтинстимулирующих средств (в частности от применяемого в европейских исследованиях препарата дарбопоэтин- α) не ведет к гипертонии и образованию тромбозов.

Zakhidova K. Kh.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

SELECTION OF OPTIMAL THERAPY AT CORRECTION OF THE ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: chronic heart failure; anemia; cardiorenal syndrome; ferritin; erythropoietin; cytokines.

For citation: Zakhidova K. Kh. Selection of Optimal Therapy at Correction of the Anemic Syndrome in Patients With Chronic Heart Failure. Kardiologiya. 2018;58(1):25–31.

SUMMARY

Purpose: to study efficacy of various schemes of therapy of patients with chronic heart failure (CHF) and anemia. **Materials and methods.** We included in this study 208 patients with CHF of ischemic etiology (mean age 60.6 ± 1.4 years, 174 with and 34 without anemia). According to therapeutic regimen of the use of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (MEB, 0.60 mcg/kg) and intravenous (IV) iron hydroxide sucrose complex all patients were divided into 4 groups. In all patients before and after treatment we determined

Hb, Ht, plasma levels of ferritin, erythropoietin (EPO), NT-proBNP, IL-1, IL-6, TNF- α , transferrin saturation (TS), total vascular peripheral resistance, and parameters of systolic and diastolic function of left ventricular (LV) myocardium (by echocardiography and doppler echocardiography). *Results.* In patients with NYHA class I-IV CHF and anemia increases of Hb, Ht, TS, levels of EPO and ferritin occurred during treatment by basic drugs combined with MEB. In subgroups of patients with NYHA class I-II and III-IV the 6-minute walk distance significantly increased by 25.1 and 38.3%, and GFR- by 24.5 and 14.9%, respectively. At the background of therapy with IV iron we observed significant increases of Hb, plasma level of ferritin, and TS. Combined treatment with MEB and IV iron was associated with positive dynamics of Hb, Ht, levels of ferritin, EPO, NT-proBNP, and IL-6. In this group in subgroups of patients with NYHA class I-II and III-IV the 6-minute walk distance significantly increased by 21.6 ($p<0.001$) and 64.9% ($p<0.001$), respectively. *Conclusion.* In the treatment of patients with CHF with anemia there is a need for differentiation depending on such parameters as plasma levels of ferritin, EPO, and TS. In patients with CHF and anemia combined therapy with MEB and IV iron promotes significant positive dynamics of Hb, ferritin, TS and EPO, as well as of LV myocardial function parameters.

Xроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается глобальной проблемой кардиологии [1–3]. Анемия усугубляет тяжесть ХСН, повышает частоту госпитализаций, развивает рефрактерность к лечению, снижает эффективность базисных препаратов и ухудшает прогноз [4–6]. Анемия может способствовать нарушению систолической функции, а при гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) – развитию диастолической дисфункции [7]. Высокая распространенность сочетания ХСН и анемии вместе [8–10] с их тяжелыми осложнениями [11–13], а именно развитием так называемого кардиоренального синдрома [14–16] ставят задачу поиска новых методов лечения [17–21, 22–27]. Перечисленные исследования по применению метоксиполиэтиленгликол эпоэтин- β (МЭБ) [28, 29] для лечения анемии проводились у находящихся на гемодиализе пациентов с хроническими заболеваниями почек. Данные литературы по лечению анемии при ХСН с применением МЭБ или комбинацией МЭБ с внутривенными препаратами железа немногочисленны [20–22, 30].

Целью исследования была оценка эффективности различных схем терапии пациентов с ХСН и анемией.

Материал и методы

Обследованы 208 больных с ХСН ишемической этиологии I – IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, из них у 174 диагностирована анемия. Из 174 обследованных больных с ХСН и анемией мужчины составили 44,8%, а женщины 55,2% в возрасте от 41 до 75 лет (в среднем $60,6\pm1,4$ года). У 58 пациентов из данной категории имелась ХСН I ФК, у 67 – II ФК, у 44 – III ФК, и у 5 – IV ФК. Критериями включения в исследование были ХСН и анемия, которая диагностировалась при уровне гемоглобина у мужчин менее 120 г/л, у женщин – менее 110 г/л. ХСН развилась вследствие ишемической болезни сердца – ИБС (стабильной стенокардии III–IV ФК и постинфарктного кардиосклероза), у 54 пациентов имелся сахарный диабет (СД) 2-го типа, а у 88 пациентов – артериальная гипертензия (АГ). Критериями исключения были тяжелая или злокачественная АГ, острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 12 мес, острый коронарный синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания соеди-

нительной ткани, онкологические заболевания, психические расстройства. В качестве контрольной группы обследованы 34 больных (мужчины и женщины) в возрасте от 36 до 75 лет с ХСН ишемической этиологии без анемии. У 11 пациентов диагностирован сопутствующий СД 2-го типа, у 17 – АГ.

Базисная терапия в контрольной и основных группах включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы (с дополнительным назначением ивабрадина по показаниям), нитраты, диуретики, дигоксин, а также амиодарон при наличии желудочковых аритмий. У всех больных определяли уровни гемоглобина, железа, ферритина, сатурацию трансферрина железом (СТ), эритропоэтина (ЭПО) на автоматических анализаторах иммуноферментным методом, уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – методом иммобилизации антител посредством реактива «Biomedica» (Австрия), уровни интерлейкинов (IL-1, IL-6), α -фактора некроза опухоли (TNF- α) в плазме крови определяли посредством коммерческих тест-систем иммуноферментным методом до и после лечения. Параметры систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ определяли при эхокардиографии и допплерэхокардиографии на ультразвуковом аппарате Vivid до лечения и через 20 нед после лечения. Всем больным проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) и вычисляли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Коффрата–Голта.

Анемия диагностировалась при уровне гемоглобина у мужчин менее 120 г/л и у женщин – менее 110 г/л. Все больные в зависимости от лечебной тактики были разделены на 4 группы в зависимости от уровней ферритина, СТ, ЭПО в плазме крови. Каждая группа в свою очередь в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы: ХСН I–II ФК и ХСН III–IV ФК.

В 1-ю группу вошли 49 больных с ХСН и анемией (средний возраст $61,1\pm1,4$ года, 26 мужчин, 23 женщины), получавшие только базисную терапию, включающую ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, диуретики, дигоксин, нитраты. 1-ю подгруппу 1-й группы составили 42 пациента с ХСН I – II ФК и анемией, а во 2-ю подгруппу 1-й группы вошли 7 больных ХСН III – IV ФК с анемией.

Во 2-ю группу включили 38 больных с ХСН, анемией и гипоэрритропоэтинемией (средний возраст $59 \pm 1,5$ года, 18 мужчин и 20 женщин), получавших терапию МЭБ в дозе 0,60 мкг/кг 1 раз в месяц подкожно в течение 6 мес на фоне базисной терапии ХСН. МЭБ был назначен больным без дефицита железа, который диагностировался при уровне ферритина менее 100 мкг/л или 299 мкг/л, если насыщение трансферрина железом было менее 20%. 1-ю подгруппу 2-й группы пациентов составили 25 больных с ХСН ишемической этиологии и анемией I – II ФК, во 2-ю подгруппу 2-й группы вошли 13 больных ХСН III – IV ФК. Если уровень гемоглобина нарастал менее чем на 10 г/л в течение месяца, то дозу МЭБ увеличивали примерно на 25% каждый месяц до достижения индивидуального целевого уровня гемоглобина. Если скорость увеличения уровня гемоглобина превышала 20 г/л в месяц или концентрация приближалась к 120 г/л, то дозу снижали примерно на 25%. Если уровень гемоглобина продолжал увеличиваться, то лечение прерывали до тех пор, пока уровень гемоглобина не начнет снижаться.

В 3-ю группу вошли 43 больных с ХСН, анемией и дефицитом железа (средний возраст $62,5 \pm 1,4$ года, 16 мужчин и 27 женщин), получавшие терапию препаратом железа внутривенно на фоне базисных препаратов. В этой группе наблюдался нормальный или повышенный уровень ЭПО в плазме крови. Назначался препарат железа [III] гидроксид-сахарозный комплекс в дозе 200 мг внутривенно 2 раза в неделю в течение 5 нед. В 1-ю подгруппу 3-й группы вошли 25 больных с ХСН I-II ФК и анемией, а во 2-ю подгруппу 3-й группы вошли 18 больных ХСН III – IV ФК с анемией.

В 4-ю группу включили 44 больных (средний возраст $59,9 \pm 1,2$ года, 19 мужчин и 25 женщин) с ХСН и анемией, у которых наблюдались гипоэрритропоэтинемия и дефицит железа; больные получали комбинированную терапию МЭБ и внутривенно препаратом железа в сочетании с базисными препаратами. В 1-ю подгруппу 4-й группы вошли 33 пациента с ХСН I-II ФК, а во 2-ю подгруппу 4-й группы вошли 11 больных ХСН III-IV ФК. Назначали МЭБ в дозе 0,60 мкг/кг 1 раз в месяц в течение 6 мес в зависимости от уровня гемоглобина и препарат железа гидроксид-сахарозный комплекс в дозе 200 мг внутривенно 2 раза в неделю в течение 5 нед.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0. Полученные результаты представлены в виде $M \pm SD$. Для оценки использован критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение лабораторных и функциональных показателей больных с ХСН без анемии (контрольная группа) и ХСН с анемией, не получавших корригирующей терапии (1-я группа), выявило следующее. Так, на фоне примене-

ния базисной терапии ХСН даже без коррекции анемии отмечалось достоверное повышение уровня гематокрита на 10,2% (с 39,8 до 43,2%; $p < 0,01$) у больных ХСН с анемией 1-й группы. Выявленная динамика сопровождалась также достоверным увеличением пройденного пути при ТШХ с $353,5 \pm 11,2$ до $389,9 \pm 11,7$ м ($p < 0,05$). При анализе показателей внутрисердечной гемодинамики отмечено позитивное влияние терапии на диастолическую функцию миокарда ЛЖ, характеризующееся достоверным уменьшением времени изоволюмического расслабления ЛЖ в обеих подгруппах больных с анемией (со $113,7 \pm 0,8$ до $110,0 \pm 0,9$ мс и со $104,4 \pm 1,3$ до $101,1 \pm 0,5$ мс соответственно у больных с ХСН I-II ФК и III-IV ФК; для обоих сравнений $p < 0,05$). Другие лабораторные и функциональные параметры не продемонстрировали статистически значимой динамики.

Следующий этап исследования был посвящен оценке эффективности комбинированной с МЭБ терапии ХСН. Так, на фоне терапии у больных с ХСН I-II ФК отмечено достоверное повышение уровня гемоглобина на 9,6% ($p < 0,05$), а у пациентов с ХСН III-IV ФК – на 16,8% ($p < 0,05$). У больных с анемией и тяжелой ХСН (2-я подгруппа пациентов ХСН III-IV ФК с анемией 2-й группы) также отмечалось достоверное повышение гематокрита на 12,4% (с $37,0 \pm 1,4$ до $41,6 \pm 1,3\%$).

У больных с ХСН I-II ФК увеличение концентрации в крови ЭПО после лечения составило 200,6% ($p < 0,01$). В 1-й подгруппе пациентов с ХСН I-II ФК 2-й группы уровень NT-proBNP достоверно уменьшился на 48,4% ($p < 0,001$), а у больных с ХСН III-IV ФК – на 49,1% ($p < 0,001$). На фоне терапии у пациентов с ХСН I-II ФК 2-й группы отмечено достоверное снижение концентраций TNF- α на 67,2% ($p < 0,05$). ТШХ показал достоверное увеличение пройденного расстояния у больных обеих подгрупп на 25,1 и 38,3%, а СКФ увеличилась – до 24,5 и 14,9% соответственно. Клинически отмечалось уменьшение тяжести ХСН на I класс NYHA во всех подгруппах, а также снижение дозы и числа назначаемых мочегонных препаратов. Так, доза фуросемида была снижена с 240 до 40 мг/сут, торасемида – с 20 до 5 мг/сут, верошпирона – с 50–100 мг до 25 мг, гидрохлоротиазида – с 50 до 25 мг, индапамида – с 2,5 до 1,25 мг. На фоне терапии МЭБ у 2 пациентов наблюдались побочные эффекты: сыпь на коже, а также головная боль.

Динамика лабораторных и функциональных показателей больных с ХСН и анемией, получавших внутривенный препарат железа на фоне базисной терапии ХСН (3-я группа), представлена в табл. 1.

Назначение препаратов железа для внутривенного введения больным с ХСН и анемией способствует достоверному повышению уровня гемоглобина, плазменного ферритина и СТ. У больных с ХСН I-II ФК на фоне терапии происходит достоверное снижение уровня NT-proBNP в плазме крови на 27,8% ($p < 0,05$). Данный показатель

Таблица 1. Лабораторные и функциональные показатели пациентов с ХСН и анемией 3-й группы

Показатель	XCH I-II ФК без анемии (контрольная группа; n=22)	XCH I-II ФК с анемией (n=25)		XCH III-IV ФК без анемии (контрольная группа; n=12)	XCH III-IV ФК с анемией (n=18)	
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения
Гемоглобин, г/л	126,4±1,0	102,3±1,6	107,6±2*, ^^^	125,3±1,4	102,4±2,7	107,7±3,1^***
Гематокрит, %	53,6±1,1	38,6±1,1	40,9±1,3^**	55±1,2	39,1±1,8	41,5±2,3^**
Ферритин, нг/мл	138,2±19,8	69±10,7	148,2±26,7**, §§	163,3±40,7	105,7±21,3	148,7±29,5
TC, %	>20	<20	>20	>20	<20	>20
NT-proBNP, пг/мл	1406,3±171,2	2269,2±158,1	1638,5±217,5*, ^**,, §§	2015,7±180,6	2427,2±170,6	1864,8±204,3*, ^*, §§
IL-6, пг/мл	42,2±20,6	21,8±6,0	27,4±7,8§§	16±3,4	28,2±8,1	23,4±6,6
TNF-α, пг/мл	21,7±7,6	11,0±3,2	15,0±4,8	3,8±1,3	6,3±2,0	6,2±1,6
ЛП, см	4,15±0,09	4,16±0,10	4,06±0,09	4,15±0,11	4,47±0,1	4,32±0,10
ПЖ, см	2,99±0,1	2,97±0,13	2,93±0,12	3,03±0,15	3,09±0,10§§§	2,97±0,09§§§
ФВ ЛЖ, %	44,6±2,3	46,9±1,6	48,4±1,6	35,5±2,5	39,3±3,6	44,0±3,6
Ve/Va	0,97±0,10	1,328±0,129^	1,236±0,129	0,96±0,155	1,692±0,252^	1,567±0,195
IVRT, мс	116,9±3,7	115,7±2,4	110,9±2,0	114,6±3,7	117,9±2,2§§	116,1±2,0§§§
ТШХ, м	318±17,8	313,1±20	365,2±19,4	313,0±30,5	272,1±23,4	330,7±23,8
СКФ, мл/мин	81,6±6,1	57,45±4,4	63,0±4,03	87,9±7,7	58,1±5,7	62,9±4,2

Различия с показателями: до и после лечения статистически значимы: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; с контрольной группой: ^ – p<0,05; ^ – p<0,01; ^ – p<0,001; с 1-й группой: § – p<0,05; §§ – p<0,01; §§§ – p<0,001. Здесь и в табл. 2: СТ – сатурация трансферрина; NT-проБНР – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ИЛ-6 – интерлейкин-6; TNF-α – α-фактор некроза опухоли; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Ve/Va – отношение Е пика фазы раннего наполнения желудочков к А пику систолы предсердий позднего наполнения; IVRT – время изоволюмического рас-слабления; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

по сравнению с показателем 1-й группы больных с ХСН I-II ФК с анемией уменьшился на 92,7% (p<0,01). Анализ показателей пациентов с ХСН III-IV ФК показал, что уровень NT-проБНР в плазме крови на фоне лечения снижается на 23,2% (p<0,05). При сравнении уровня NT-проБНР в плазме крови с показателями 1-й группы следовало его снижение на 122% (p<0,01). Уровни провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α в плазме крови у пациентов с ХСН I-II ФК и анемией на фоне терапии динамики не выявили. По сравнению с показателями 1-й группы уровень IL-6 был достоверно повышенным на 369,1% (p<0,01), а уровень TNF-α в плазме крови имел тенденцию к снижению.

При оценке клинического состояния больных отмечалось уменьшение ФК по классификации NYHA с III до II, с IV до III, снижению дозы и числа мочегонных препаратов. В результате терапии происходило снижение дозы и числа мочегонных препаратов. Так, доза фуросемида была снижена с 240 до 80–120 мг, торасемида с 20 до 10 мг, веро-шпирона со 100 до 50 мг, гидрохлоротиазида с 50 до 25 мг. Число мочегонных препаратов сократилось до 1 у среднетяжелых пациентов и до 2 у тяжелых в зависимости от ФК по NYHA. На фоне терапии препаратом железа побочных действий не наблюдалось. Показатели эхокардиографии, отражающие систолическую и диастолическую функции ЛЖ, статистически значимой динамики на фоне проведенной терапии не продемонстрировали.

В табл. 2 представлены лабораторно-функциональные показатели пациентов с ХСН и анемией, которые получали комбинированную терапию МЭБ и внутривенным препаратом железа (4-я группа).

Результаты показывают, что у больных 4-й группы с ХСН и анемией при ХСН I-II ФК на фоне терапии происходит достоверное повышение уровня гемоглобина на 8,4% (p<0,01), гематокрита на 15,4% (p<0,001), уровня ферритина в крови на 323,7% (p<0,001), ЭПО в крови на 630,3% (p<0,001) и снижение уровня NT-проБНР в плазме крови на 54,2%, уровня IL-6 в плазме крови на 78,2% (p<0,01). Отмечался достоверный прирост гематокрита на 15,4% по сравнению с его уровнем до лечения (p<0,05), уровня ферритина в крови на фоне лечения более чем в 2 раза (p<0,001), и ЭПО в крови – в 5,6 раза. Уровень IL-6 у пациентов с ХСН III-IV ФК и анемией достоверно снижается на 43,7% (p<0,05). По сравнению с показателем 1-й группы происходило его достоверное повышение на 29,7% (p<0,001) и 35,5% (p<0,05) соответственно. Показатель ТШХ был достоверно повышен на 21,6% (p<0,001) и 64,9% (p<0,001). Побочные эффекты комбинированной терапии МЭБ и препаратом железа у пациентов не зафиксированы.

Оценка параметров внутрисердечной гемодинамики вывела статистически значимую динамику ФВ ЛЖ, которая у больных с тяжелой степенью сердечной недостаточности возросла на 12,2% (p<0,001).

Обсуждение

Основной задачей настоящего исследования являлось изучение вопросов коррекции анемического синдрома, снижающего эффективность базисных препаратов и отягчающего течение ХСН. Терапия базисными препаратами у больных с ХСН и анемией не влияет на уровни

Таблица 2. Лабораторные и функциональные показатели пациентов с ХСН и анемией 4-й группы

Показатель	ХСН I-II ФК без анемии (контрольная группа; n=22)	ХСН I-II ФК с анемией (n=33)		ХСН III-IV ФК без анемии (контрольная группа; n=12)	ХСН III-IV ФК с анемией (n=11)	
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения
Гемоглобин, г/л	126,4±1,0	96,7±1,9	104,8±2,1 ^{*, **}	125,3±1,4	95,5±3,3 ^{***, §}	106,9±4,6 ^{**}
Гематокрит, %	53,6±1,1	41,8±1,1 ^{**}	48,3±1,2 ^{***, **, §§}	55±1,2	39,5±2,0 ^{**}	45,5±1,6 ^{*, **}
Ферритин, нг/мл	138,2±19,8	47,4±7,1	200,8±18,9 ^{***, *, §§}	163,3±40,7	63,3±18,3*	222,7±28,1 ^{***}
ТС, %	>20	<20	>20	>20	<20	>20
ЭПО, МЕ/мл	11,9±3,6	3,0±0,5 ^{*, §§}	21,9±5,7 ^{***}	17,4±5,3	3,79±0,88 [^]	21,3±3,8 ^{***}
NT-proBNP, пг/мл	1406,3±171,2	2526,8±188,4 ^{***, §§}	1157,1±108,1 ^{***, **}	2015,7±180,6	2035,6±279,9	1364,8±207,6
IL-6, пг/мл	42,2±20,6	16,9±4,2	3,7±0,8 ^{**, *}	16,0±3,4	9,9±1,7	5,6±1,1 ^{*, *, §}
TNF-α, пг/мл	21,7±7,6	26,0±18,0	2,2±0,3 ^{*, §}	3,8±1,3	6,9±2,3	2,3±0,5 [§]
ММЛЖ, г	260,1±14,4	221,6±9,2 ^{*, §§}	198,1±7,3 ^{*, *, §§}	291,6±32,9	303,4±26,5 [§]	276,0±18,7
ЛП, см	4,15±0,09	4,15±0,08	4,04±0,06	4,15±0,1	4,55±0,14 [^]	4,34±0,11 [^]
ПЖ, см	2,99±0,1	2,78±0,05 ^{**}	2,74±0,03 ^{**}	3,03±0,15	3,01±0,17 [§]	2,91±0,15 [§]
ФВ ЛЖ, %	44,6±2,3	47,7±1,7	50,9±1,6 ^{§§}	35,5±2,5	29,9±0,7 [^]	33,5±0,5 ^{***}
Ve/Va	0,97±0,10	1,221±01,44 [^]	1,213±0,086	0,96±0,155	1,635±0,250 [^]	1,255±0,190
IVRT, мс	116,9±3,7	121,7±3,8 [§]	121,8±3,4 ^{§§§}	114,6±3,7	105,2±3,3	111,0±2,0 ^{§§}
ТШХ, м	318±17,8	347,2±14,2	422,2±10,7 ^{***}	313,0±30,5	164,6±6,7	271,5±111,8 ^{***}
СКФ, мл/мин	81,6±6,1	71,61±4,25	76,9±3,59	87,9±7,7	67,75±7,85	78,43±6,75

ЭПО – эритропоэтин; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

ферритина, ЭПО в плазме крови, СТ. Очевидно, что анемический фактор сопровождается ингибированием снижения уровня плазменного NT-proBNP и цитокиновой агрессии при лечении базисными препаратами. Наличие анемии при ХСН повышает тяжесть диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. В данном исследовании проблема освещена с учетом уровней в крови ферритина, СТ, ЭПО; подобный подход не описан в литературе [15, 24–27, 30]. Согласно данным аналогичных исследований, тактика лечения была направлена непосредственно на коррекцию анемии без учета таких важных показателей, как уровни ферритина, СТ и ЭПО. В литературе имеются данные по применению в терапии ХСН с анемией непосредственно со средствами, стимулирующими эритропоэз [15, 20–23], внутривенных препаратов железа [19, 31–33] или их комбинации [27, 34, 35]. В то же время в литературе мало данных о комбинированной терапии средствами, стимулирующими эритропоэз, с препаратами железа [27, 34, 35]. Из средств, стимулирующих эритропоэз, применялись короткодействующие препараты или дарбопоэтин-α [15, 20–23]. Однако для коррекции анемии при ХСН необходима постоянная активация эритропоэтиновых рецепторов, что осуществляется МЭБ.

У пациентов 2-й группы с ХСН и анемией на фоне комбинированной терапии с МЭБ отмечалась положительная динамика уровня гемоглобина и гематокрита, железодефицитное состояние не развивалось, а наоборот, наблюдалась положительная динамика уровня ферритина. Данный результат еще раз показал, что МЭБ, в отличие от других средств, стимулирующих эритропоэз, не вызывает развития дефицита железа. Таким образом, интерпретация

полученных результатов свидетельствует об эритропоэтиновой дисфункции у отдельных больных с ХСН и анемией, что повлекло развитие анемического синдрома. В отличие от аналогичных работ [15, 20–26] в данном исследовании проводилось определение уровня ЭПО с его анализом и динамикой. Кроме того, в исследованиях [21–26] применялся дарбопоэтин-α, у которого период полувыведения 25,3 ч, а у МЭБ – 133–134 ч. У этих пациентов с целью коррекции уровня ЭПО в плазме крови необходимо назначение МЭБ. Этот препарат способствовал снижению уровня NT-proBNP в плазме крови у больных с ХСН и анемией. Анализ данных пациентов с ХСН и анемией 2-й группы представил положительную динамику уровня в плазме крови IL-1, IL-6 и TNF-α. Однако достоверно снижалась только активация TNF-α. Таким образом, результаты определения уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН и анемией продемонстрировали подавление цитокиновой агрессии при включении в комбинированную терапию МЭБ. При этом следует отметить, что терапия с МЭБ у больных с ХСН и анемией снижает уровни провоспалительных цитокинов в большей степени, чем внутривенные препараты железа. На фоне терапии у пациентов 2-й группы наблюдается достоверная положительная динамика расстояния, пройденного при ТШХ, и СКФ. Проведенная терапия способствовала также достоверному повышению ФВ ЛЖ.

Анализ результатов лечения пациентов с ХСН и анемией 3-й группы, как и в работах других исследователей [31, 32, 36, 37], показал достоверное повышение уровня гемоглобина, ферритина, СТ, снижение NT-proBNP [31]. При этом у больных с ХСН и анемией внутривен-

ные препараты железа снижали уровень плазменного NT-proBNP в большей степени, чем МЭБ.

В исследованиях [27, 37, 38] по применению комбинированной терапии с применением ЭПО и внутривенных препаратов железа МЭБ не применялся. В перечисленных исследованиях не изучены динамика провоспалительных цитокинов, в исследование [27] были включены всего 8 пациентов. В перечисленных исследованиях клиницисты добились повышения уровня гемоглобина, снижения уровня NT-proBNP, госпитализации, ФК ХСН по NYHA, однако данные ЭхоКГ отсутствуют. В настоящем исследовании в 4-й группе пациентов отмечена положительная динамика гемопоэтических параметров, которая обратно коррелировала с уровнем NT-proBNP и IL-6. Так, у больных с ХСН III–IV ФК и анемией наблюдалось достоверное снижение уровня IL-6, что сопровождалось достоверной положительной динамикой ФВ ЛЖ и Ve/Va. Повышение СКФ на фоне лечения было недостоверным, однако по сравнению с показателем 1-й группы происходило его достоверное повышение на 29,7% ($p<0,001$) и 35,5% ($p<0,05$). Достигнут регресс гипертрофии левого желудочка: снижение ММЛЖ на 10,6%, повышение ФВ ЛЖ до $50,9\pm1,6\%$ у пациентов с I–II ФК и достоверное повышение ФВ ЛЖ до $33,5\pm0,5\%$ ($p<0,001$). Однако в 4-й группе пациентов с ХСН и анемией на фоне лечения отсутствовала положительная динамика IVRT и Ve/Va. Отмечалось достоверное увеличение расстояния в ТШХ на 21,6% ($p<0,001$) и 64,9% ($p<0,001$) соответственно, а также снижение класса NYHA со II на I, с III на II, с IV на III. В результате терапии происходило снижение дозы и числа принимаемых мочегонных препаратов. Так, доза фуросемида была снижена с 240 до 40–80 мг, торасемида с 20 до 5 мг, верошпирона с 50–100 до 25 мг, гидрохлоротиазида с 50 до 25 мг. Число мочегонных препаратов сократилось до 1 у среднетяжелых пациентов и до 2 у тяжелых в зависимости от ФК по NYHA.

Результаты проведенного исследования убедительно доказывают, что, несмотря на преимущества комбинированного лечения МЭБ с препаратом внутривенного железа, в каждом отдельном случае необходимо прове-

сти дифференцированный подход в выборе терапии, т. е. нужны результаты конкретных лабораторных и функциональных показателей.

Выводы

1. Анемический синдром при хронической сердечной недостаточности способствует резкому повышению уровня N-концевого натрийуретического предшественника мозгового пептида, цитокиновой агрессии, эритропоэтиновой дисфункции, а также нарушению систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, ухудшению функции почек, снижению толерантности к физической нагрузке.
2. Базисная терапия хронической сердечной недостаточности у больных с анемией не влияет на уровни гемоглобина, ферритина, эритропоэтина в плазме крови, насыщение железом трансферрина. Наличие анемического фактора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью снижает эффективность базисных препаратов.
3. При хронической сердечной недостаточности с анемией инновационным подходом является коррекция анемии с учетом дифференцированной тактики назначенной терапии в зависимости от уровня в плазме крови ферритина, трансферрина и эритропоэтина.
4. Больным с хронической сердечной недостаточностью, анемией и гипоэрритропоэтинемией без дефицита железа необходимо назначить комбинированную терапию базисными препаратами с метоксиполиэтиленгликолепоэтином- β . При сочетанном течении хронической сердечной недостаточности, анемии с гиперэрритропоэтинемией или нормоэрритропоэтинемией и дефицитом железа целесообразно применение комбинированной терапии с внутривенным препаратом железа. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью и анемией с гипоэрритропоэтинемией и дефицитом железа рекомендуется комбинированная терапия базисными препаратами с метоксиполиэтиленгликолепоэтином- β и внутривенным препаратом железа гидроксид-сахарозный комплекс.

Конфликт интересов – не заявлен.

Сведения об авторе:

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева Минздрава АР, Баку, Азербайджан

Кафедра кардиологии

Захидова К. Х. – доцент кафедры.

E-mail: Zahidova-Kamala@rambler.ru

Information about the author:

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

Kamala Kh. Zahidova – assistant of professor in Cardiology department.

E-mail: Zahidova-Kamala@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127: e6.
2. Ageev F.T., Arutjunov G.P., Belenkov Y.N. Chronic heart failure. M.: GEOTAR-Media 2010;336p. Russian (Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010;336).
3. Anand I.S. Heart failure and anaemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev* 2008;13:379–386.
4. Mozaffarian D., Nye R., Levy W.C. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (11):1933–1939.
5. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation* 2003;107 (2):23–225.
6. Arora N.P., Ghali J.K. Iron deficiency anemia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2013;18 (4):485–501. doi: 10.1007/s10741-012-9342-y.
7. Lewis B.C., Karabi B., Jaffe R. et al. Anemia and heart failure: statement of the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 (Suppl. 7):VII 3 – VII 6. doi:10.1093/ndt/gni099.
8. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2005;149 (3):391–401.
9. SOLVD – Trial, Yusuf S. et al. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *The New Engl J Med* 1991;325 (5):293–302.
10. Solomon S.D., Wang D., Finn P. Effect of Candesartan on Cause-Specific Mortality in Heart Failure Patients: The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2004;110:2180–2183.
11. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987;8 (Suppl. F): 23–29.
12. Knight E.L., Glynn R.J., McIntyre K.M. 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;138:849–855.
13. Shalaev S.V., Volkova S.Yu. Prognostic value of levels in the N-terminal fragment of the brain natriuretic propeptide and pro-inflammatory cytokines in patients with cardiac insufficiency of ischemic etiology. *Cardiology* 2009;10:22–26. Russian (Шалаев С.В., Волкова С.Ю. Прогностическое значение уровней в плазме N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и провоспалительных цитокинов у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиология* 2009;10:22–26).
14. Tanimura M., Dohi K., Fujimoto N. et al. Effect of Anemia on Cardiovascular Hemodynamics, Therapeutic Strategy and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure and Hemodynamic Congestion. *Circ J* 2017. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0171.
15. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., Iaina A. The cardio-renal-anemia syndrome. Correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 2003;60 Suppl 1S:93–102.
16. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004;10: S1–4.
17. Horwitz T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:17806.
18. Kaldara-Papatheodorou E.E., Terrovitis J.V., Nanas J.N. Anemia in heart failure: should we supplement iron in patients with chronic heart failure? *Pol Arch Med Wewn* 2010;120 (9):354–360.
19. Anker S.D., Haehling von S. Anaemia in chronic heart failure. Bremen: UNI-MED. 2009;79:39–40.
20. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294–299.
21. Parissis J.T., Korea K., Panou F. et al. Effect of Darbepoetin alpha on right and left ventricular systolic and diastolic function in anaemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008;155:751–757.
22. Van der Meer P., Lipsic E., van Gilst W.H. et al. Anemia and erythropoietin in heart failure. *Heart Fail Monit* 2008;6 (1):28–33.
23. Palazuoli A., Silverberg D., Iovine F. et al. Effect of beta erythropoietin treatment of left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anaemia syndrome. *Am Heart J* 2007;154:645. e9–645. e15.
24. Ponikowski P., Anker S.D., Szachniewicz J. et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49 (7):753–762.
25. Ghali J.K., Anand I.S., Abraham W.T. et al. Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;29:117 (4):526–535.
26. McMurray J.J., Anand I.S., Dias R. et al. Design of the reduction of Events With Darbopoietin Alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11 (8):795–801.
27. Comin-Colet J., Ruiz S., Cladellas M. et al. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin for the in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardiorenal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail* 2009;15:727–735.
28. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.-P. et al. On behalf of the PROTO Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis converted directly from epoietin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:637–646.
29. Klinger M., Arias M., Vargemezis V. et al. C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered at extended intervals correct Hb levels in patients with CKD on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:620A.
30. Ngo K., Kotecha D., Walters J.A. et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in chronic heart failure patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD007613.
31. Toblli J.E., Lombrana A., Duarte P. et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657–1665.
32. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T. et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51 (2):103–12.
33. Beck-da-Silva L., Piardi D., Soder S. et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* 2013;168 (4):3439–3442.
34. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A.T. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17 (6):749–761.
35. Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S. et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48 (6):1225–1227.
36. Usmanov R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S. et al. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008;21 (2):236–242.
37. Drakos S.G., Anastasiou-Nana M.I., Malliaras K.G. et al. Anemia in chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2009;15 (2):87–92.
38. Silverberg D.S., Weksler D., Blum M. et al. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin Nephrol* 2002;58 (Suppl 1):S37–S45.

Поступила 15.06.17 (Received 15.06.17)