

23. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan // *Circ. J.* 2006. Vol. 70, № 10. P. 1256–62.
24. Kang C.S., Chen C.C., Lin C.C. et al. Effect of ATP-sensitive potassium channel agonists on sympathetic hyperinnervation in postinfarcted rat hearts // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2009. Vol. 296, № 6. P. 1949–59.
25. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy // *Am. Heart. J.* 2005. Vol. 150, № 3. P. 477–477.
26. Kasama S., Toyama T., Sumino H. et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction // *J. Nuel. Med.* 2007. Vol. 48, № 10. P. 1676–82.
27. Kishida H., Murao S. Effect of a new coronary vasodilator, nicorandil on variant angina pectoris // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987. Vol. 42, № 2. P. 166–74.
28. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // *Lancet.* 2007. Vol. 370, № 9597. P. 1483–93.
29. Kloner R.A., Shook T., Antman E.M. et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B // *Circulation.* 1998. Vol. 97, № 11. P. 1042–5.
30. Kukovetz W.R., Holzmann S., Braida C. et al. Dual mechanism of the relaxing effect of nicorandil by stimulation of cyclic GMP formation and by hyperpolarization // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991. Vol. 17, № 4. P. 627–33.
31. Kukovetz W.R., Holzmann S., Poch G. Molecular mechanism of action of nicorandil // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20, Suppl. 3. P. 1–7.
32. Lablanche J.M., Bauters C., Leroy F. et al. Prevention of coronary spasm by nicorandil: comparison with nifedipine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20, Suppl. 3. P. 82–5.
33. Lablanche J.M., Banters C., McFadden E.P. et al. Potassium channel activators in vasospastic angina // *Eur. Heart. J.* 1993. Vol. 14, Suppl. B. P. 22–4.
34. Lai C., Onnis E., Solinas R. et al. A new anti-ischemic drug for the treatment of stable effort angina pectoris: nicorandil: comparison with placebo and isosorbide-mononitrate (in Italian) // *Cardiologia.* 1991. Vol. 36, № 9. P. 703–11.
35. Matsubara T., Minatoguchi S., Matsuo H. et al. Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effort in patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35, № 2. P. 345–51.
36. Matsuo H., Watanabe S., Segawa T. et al. Evidence of pharmacologic preconditioning during PTCA by in-travenous pretreatmct with ATP-sensitive K+ channel opener nicorandil // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24, № 14. P. 1296–303.
37. Meeter K., Kelder J.C., Tijssen J.G. et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20, Suppl. 3. P. 59–66.
38. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* 1986. Vol. 74, № 5. P. 1124–36.
39. Ozcan C., Terzic A., Bienengraeber M. Effective pharmacotherapy against oxidative injury: alternative utility of an ATP-sensitive

- potassium channel opener // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007. Vol. 50, № 4. P. 411–8.
40. Piper H.M., Garena-Dorado D., Ovize M. A fresh look at reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.* 1998. Vol. 38, № 2. P. 291–300.
41. Roland F. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity: an overview // *Eur. Heart J.* 1993. Vol. 14, Suppl. B. P. 48–52.
42. Sanada S., Node K., Asanuma H. et al. Opening of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel attenuates cardiac remodeling induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis: role of 70-kDa S6 kinase and extracellular signal-regulated kinase // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40, № 5. P. 991–7.
43. Sasaki J., Saeki Y., Kawasaki K. et al. A multicenter comparison of nicorandil and diltiazem on serum lipid, apolipoprotein. and lipoprotein levels in patients with ischemic heart disease // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1992. Vol. 6, № 51. P. 471–4.
44. Sekiya M., Sato M., Funada J. et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005. Vol. 46, № 11. P. 63–7.
45. Simpson D., Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients // *Drugs.* 2004. Vol. 64, № 17. P. 1941–55
46. Solaim G., Harris D.A. Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischaemia and reperfusion // *Biochem. J.* 2005. Vol. 390 (Pt. 2). P. 377–94.
47. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators // *Am. J. Cardiol.* 1989. Vol. 63, № 21. P. 18–24.
48. Tanaka K., Kato K., Takano T. et al. Acute effects of intravenous nicorandil on hemodynamics in patients hospitalized with acute decompensated heart failure // *J. Cardiol.* 2010. Vol. 56, № 3. P. 291–9.
49. The SWAN Study Group. Comparison of the antiischaemic and antianginal effects of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study // *J. Clin. Basic. Cardiol.* 1999. № 2. P. 213–7.
50. Tsutamoto T., Kinoshita M., Nakae I. et al. Absence of hemodynamic tolerance to nicorandil in patients with severe congestive heart failure // *Am. Heart. J.* 1994. Vol. 127 (4 Pt. I). P. 866–73.
51. Ueda H., Nakayama Y., Tsumura K. et al. Intravenous nicorandil can reduce the occurrence of ventricular fibrillation and QT dispersion in patients with successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction // *Can. J. Cardiol.* 2004. Vol. 20, № 6. P. 625–9.
52. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G. et al. Antianginal and anti-ischaemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20, Suppl. 3. P. 67–73.
53. Witchitz S., Darmon J.Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1995. Suppl. 2. P. 237–43.
54. Zhu W.L., Shan Y.D., Guo J.X. et al. Double-blind, multicenter. active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China // *Cirv. J.* 2007. Vol. 71, № 6. P. 826–33.

А.М. Шилов*, А.О. Осия

УДК [616.12-008.46-002.2-08+616.155.194](045)

ГБОУ ВПО 1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ФПОВ, кафедра «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И АНЕМИЯ: РОЛЬ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Резюме

Авторы приводят свой опыт клинического наблюдения и лечения 42 больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с железодефицитной анемией (ЖДА) с использованием препаратов железа для парентерального введения (железа карбоксимальтозат — 7 пациентов) и перорального применения (Ферлатум — 42 пациента). Изучена роль ЖДА в формировании тяжести функционального класса (ФК) ХСН. Показана клиническая эффективность препаратов железа в комплексном лечении ХСН: при увеличении содержания сывороточного железа на 97,7% уровень гемоглобина (Hb) вырос на 15,4%, фракция выброса (ФВ) — на 32,2%, что практически в 100% случаев позволило снизить ФК сердечной недостаточности (СН). Включение в программу лечения ХСН препарата Ферлатум обеспечивает клинически необходимое восстановление уровня Hb (110–120 г/л) при ЖДА с минимальными побочными эффектами.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, железодефицит, Ферлатум.

Abstract

The authors present their experience of clinical observation and treatment of 42 patients with chronic heart failure (CHF) in combination with iron deficiency anemia (IDA) using iron supplements for parenteral (iron karboksimaltozat — 7 patients) and oral (Ferlatum — 42 patients) use. The role of IDA in the formation of the severity of CHF functional class was studied. It is shown that iron supplementation are clinically effective in treatment of chronic heart failure: with an increase in serum iron at 97.7% level of the hemoglobin (Hb) increased by 15.4%, left ventricle ejection fraction — by 32.2%, which allowed almost in 100% to reduce functional class of CHF. Inclusion of Ferlatum in the treatment program for CHF provides clinically necessary recovery in Hb (110–120 g/l) at IDA with minimum side effects.

Key words: chronic heart failure, anemia, iron deficiency, Ferlatum.

Хроническая сердечная недостаточность — это, по сути, неспособность сердца перекачивать объемы крови, необходимые для обеспечения нормального метаболизма в состоянии покоя или при нагрузке. ХСН занимает ведущее место в структуре заболеваемости и инвалидизации среди социально активной группы населения в экономически развитых странах. Распространенность ХСН среди населения европейских стран достигает 3%, в России, по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-О-ХСН, — 7% (7 900 000 человек). Основными причинами развития ХСН являются артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ревматические пороки сердца, миокардиты, а также анемия различного происхождения.

Имеются убедительные данные о непосредственном влиянии анемии на качество и прогноз жизни больных ХСН: частота госпитализаций и летальность при сочетанной патологии значительно выше, чем при изолированных заболеваниях [1, 7, 9, 11, 24]. Метаанализ 20 клинических исследований (97 699 пациентов), опубликованный в 2009 г., документировал статистически достоверную ассоциацию

анемии с низкой ФВ и сниженной толерантностью к физической нагрузке, высоким риском летального исхода при СН. Аналогично в крупном обзоре 34 исследований (включавших суммарно 153 180 пациентов с ХСН) смертность больных с анемией достигла 46,8% против 29,5% пациентов без анемии, независимо от вида СН [9, 11]. Ранее проведенное Фрамингемское исследование показало: анемия является независимым фактором риска для ХСН, а результаты исследования SOLVD продемонстрировали отрицательную обратную связь уровня гематокрита (Ht) со смертностью при ХСН. За 33 месяца наблюдений смертность больных ХСН составила 22, 27 и 34% для величин гематокрита (Ht), равных 40–44%, 35–39% и менее 35% соответственно [16].

В другом исследовании, по данным анализа 91 316 историй болезни пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХСН, анемия оказалась более сильным предиктором необходимости ранней повторной госпитализации, чем наличие АГ или ИБС у больных с хирургической пластикой коронарных артерий. В данном анализе также выявлено, что при снижении Ht на 1% (в пределах от 25 до 37%)

* Контакты. E-mail: melnik.m.v@gmail.com. Телефон: (499) 268-76-66

риск смертельного исхода у пациентов с тяжелой ХСН (III–IV ФК, ФВ < 30%) достоверно возрастает на 11% [14].

Распространенность анемии различного генеза среди больных ХСН колеблется от 10 до 50%, что определяет актуальность изучения взаимовлияния смешанной патологии на развитие клинических проявлений и определения рационального лечения. В иностранной литературе часто встречается термин *анемия хронического заболевания*. Такие анемии нередко являются следствием тяжелой патологии — ХСН, заболеваний почек, хронических инфекционных заболеваний, онкологических заболеваний и в значительной степени определяют качество жизни пациентов, объем и стоимость медицинской помощи. На сегодняшний день недостаточность (дефицит) железа является одной из наиболее частых причин нарушения психического и физического развития, поведения и работоспособности, что делает ее серьезной проблемой для здоровья общества. Железодефицит (гипосидероз, сидеропения) встречается почти у 50% населения земного шара, служит наиболее частой причиной анемии и остается одной из главных проблем здравоохранения во всем мире.

По данным ежегодного отчета Всемирной организации здравоохранения от 2003 г., дефицит железа выявлялся у 3,6 млрд человек, а ЖДА страдали 1,8 млрд человек в мире. ЖДА является распространенным анемическим синдромом (АС), составляет, по данным различных авторов, 80–90% всех анемий, и в настоящее время не отмечается тенденции к уменьшению этих показателей [7]. Крупное канадское исследование, посвященное эпидемиологии АС при ХСН, охватило 12 065 пациентов и показало, что в 58% случаев анемия носила характер железодефицитной, в 27% случаев была выявлена B_{12} -зависимая анемия, в 8% — фолиеводефицитная, в 7% — анемия хронических заболеваний (рис. 1).

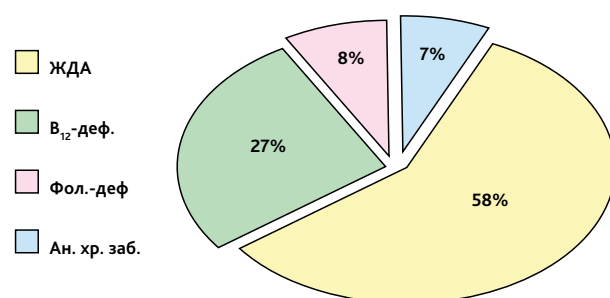


Рисунок 1. Виды анемий при ХСН

По данным отдела медицинской статистики и информатики Информационно-аналитического центра МЗ РФ, в России в 2001 г. насчитывалось 480 тыс. больных с анемией, из них примерно 432 тыс. — с ЖДА [1, 4, 5, 7]. Учитывая, что эти состояния усугубляют тяжесть ХСН, ранняя диагностика и

своевременно начатое лечение ЖДА являются очень актуальными в клинической практике.

АС встречается у 14–79% пациентов с ХСН и находится в прямой зависимости от возраста и пола, тяжести ФК ХСН: среди лиц старше 65 лет АС встречается у 90 мужчин и у 69 женщин на 1000 населения, среди людей молодого возраста анемия существенно чаще наблюдается у женщин. В возрасте старше 85 лет она выявляется у 27–40% мужчин и у 16–24% женщин [8, 10, 16–18]. Данные многочисленных эпидемиологических исследований и наш собственный опыт свидетельствуют о том, что лица с ХСН — это пациенты пожилого возраста, имеющие, как правило, сопутствующие болезни, среди которых часто отмечаются различные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе атрофический гастрит, хронический колит, анемия различного происхождения, хроническая почечная недостаточность [17].

Как известно, анемия любой этиологии способна провоцировать развитие или осложнить течение ХСН, особенно сопутствующая ЖДА. У больных, госпитализированных по поводу ХСН, средний уровень Hb колеблется вокруг 120 г/л (нижняя граница нормы), что косвенно свидетельствует о наличии латентной или клинически проявляемой анемии у большинства больных с ХСН и ИБС, которая усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию СН [15].

ЖДА представляет собой клинко-гематологический синдром, возникающий при развитии дефицита железа вследствие различных патологических (реже физиологических) процессов и характеризуется снижением уровня Hb в сочетании с клиническими признаками сидеропении [3, 4].

Со стороны сердечно-сосудистой системы при ЖДА больные жалуются на сердцебиение, одышку, загрудинные боли, появление отеков. Имеет место расширение границ сердечной тупости влево, выслушивается анемический систолический шум на верхушке сердца и легочной артерии, «шум волчка» на яремной вене, гипотензия и тахикардия. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируются признаки нарушения фазы реполяризации. Проявлением дефицита железа иногда является лихорадка (температура обычно не превышает 37,5°C), которая исчезает после лечения препаратами железа.

ЖДА имеет хроническое течение с периодами обострения и ремиссии. При отсутствии правильной патогенетически обоснованной терапии ремиссии неполные и сопровождаются симптомами тканевой сидеропении.

При постановке диагноза ЖДА решающее значение имеют данные лабораторных исследований крови, костного мозга и обмена железа. Анализ крови характеризуется наличием признаков гипохромной

микроцитарной анемии со снижением концентрации Hb и цветового показателя (< 0,7). Гипохромия — уменьшение средней концентрации Hb в эритроцитах (МСН < 24 пг); микроцитоз — уменьшение размеров эритроцитов (MCV < 75 нм). При значительном дефиците железа уровень Ht опускается ниже 35%. В мазках крови преобладают небольшие гипохромные эритроциты, аннулоциты (эритроциты в виде колец с отсутствием Hb в центре), наблюдаются анизоцитоз, пойкилоцитоз. При тяжелых формах анемии могут появляться эритробласты. Только при анемии, развившейся на фоне кровопотери, непосредственно после кровотечения количество ретикулоцитов повышается. Осмотическая резистентность эритроцитов мало изменена или несколько повышена. Количество лейкоцитов имеет слабо выраженную тенденцию к снижению, без изменения лейкоцитарной формулы. Количество тромбоцитов — нормальное, с некоторым увеличением при кровотечениях [3, 4, 9].

Существует ряд тестов, позволяющих изучить динамику нарушений обмена железа в организме. Уровень железа в сыворотке крови здоровых людей (по методу Непгу): для мужчин от 12,5 до 32 ммоль/л, у женщин на 15% меньше; при дефиците железа он снижается до 5 ммоль/л и менее. Общая железосвязывающая способность плазмы крови (или общий трансферрин сыворотки) при ЖДА увеличивается (норма 50–65 мкмоль/л). Около 33% всего количества трансферрина сыворотки связано с железом (показатель насыщения трансферрина железом). Остальное количество трансферрина свободно и характеризует скрытую железосвязывающую способность сыворотки крови. У больных с дефицитом железа происходит снижение уровня трансферрина до 10–20 мг/л, но при этом увеличивается скрытая железосвязывающая способность плазмы [5, 8].

Факторами, приводящими к развитию анемии у больных ХСН, могут быть: мальабсорбция (как результат венозного застоя в ЖКТ), сердечная кахексия, связанная с компенсаторной гиподинамией и неполноценным питанием, применение аспирина. Длительное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) при лечении ХСН может приводить к снижению уровня Hb через подавление секреции эритропоэтина (ЭПО) эндотелием почечных канальцев. Другой причиной развития АС может являться фактор некроза опухоли, уровень которого повышается у пациентов с ХСН и коррелирует с тяжестью анемии.

Потенциальные причины развития АС при ХСН [9, 10, 12–14]:

- ишемическое повреждение костного мозга;
- снижение синтеза ЭПО в почках;
- нарушение захвата ЭПО костным мозгом;
- снижение высвобождения железа из ретикуло-эндотелиальной системы;
- токсическое действие цитокина фактора некроза опухоли- α (TNF α);

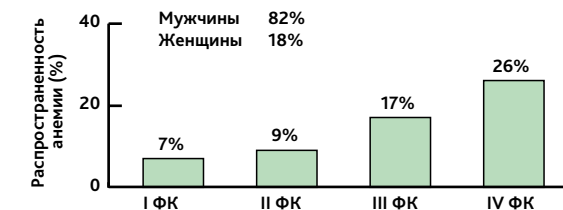


Рисунок 2. Распространенность анемии среди амбулаторных больных ХСН (Hb < 120 г/л)

- микрокровоотечения вследствие длительного приема препаратов аспирина;
- подавление синтеза ЭПО длительным приемом иАПФ.

D.S. Silverberg (2001) при обследовании 142 больных ХСН выявил прямую зависимость ФК СН от уровня гемоглобина: при Hb > 137 г/л IV ФК был только в 9,1% наблюдений, а при Hb < 109 г/л IV ФК был в 79,1% наблюдений. Аналогичные данные приводит H. Tanner и соавт. (2002) (рис. 2).

С учетом вышеизложенного можно утверждать, что ранняя диагностика и своевременная коррекция ЖДА являются актуальными в профилактике, лечении и улучшении прогноза при ХСН.

Целью лечения ЖДА при ХСН является достижение допустимого уровня Hb (≥ 120 г/л) путем перорального или парентерального (в/в) введения необходимого количества железа [7, 9]. В лекарственных препаратах железо может быть представлено в двух видах: ионизированном (Fe^{++}) в составе органических или неорганических солей (фумарат, лактат, сульфат, хлорид) и неионном — в составе комплексов, содержащих окисное железо (Fe^{+++} — протеин-сукциниллат, полимальтозат или сахарозный комплекс). Препараты ионизированного железа используются только перорально, препараты комплексов окисного железа — парентерально. Пероральные железосодержащие средства — препараты выбора для многих пациентов ХСН с ЖДА вследствие их эффективности и низкой стоимости. Однако в 45% случаев среди пациентов с ЖДА на фоне приема железосодержащих препаратов (примерно через 1 час после приема) могут появляться побочные эффекты, в частности симптомы раздражения верхних отделов ЖКТ. Эти симптомы могут быть легкими (в виде тошноты, дискомфорта в эпигастриальной области) или тяжелыми (абдоминальные боли, рвота). С целью ограничения побочных эффектов следует снижать расчетную дозу или принимать препараты во время еды, однако в этих случаях всасывание железа уменьшается [6, 7, 9].

В настоящее время оптимальным препаратом для перорального применения при лечении ЖДА, с нашей точки зрения, является Ферлатум — раствор (1 флакон емкостью 15 мл, в котором содержится железа протеин сукциниллат 800 мг, что эквивалентно 40 мг трехвалентного железа) с минимальными

побочными эффектами по сравнению с другими железосодержащими препаратами для перорально-го применения. Внутривенное восполнение запасов железа рекомендуется:

- пациентам с непереносимостью пероральных препаратов железа;
- больным с ЖДА, когда необходимо быстрое вос-полнение железа;
- пациентам в послеоперационном или послеродо-вом периодах;
- в клинических ситуациях, связанных с плохим усвоением железа перорально.

Следует отметить, что риск развития нежела-тельных реакций ограничивает использование препа-ратов железа для внутривенного введения. Среди пациентов, получавших декстран железа в/в, в 0,1–2,3% случаев имели место анафилактические ре-акции в виде сердечно-сосудистого коллапса и ды-хательной недостаточности. В настоящее время для парентерального введения препаратов железа не-редко используют железа карбоксимальтозат (в 1 мл содержится 50 мг элементарного Fe+++). Расчет дозы железосодержащего препарата при лечении ЖДА следует производить индивидуально с учетом дефи-цита железа у больного по формуле Ганзони:

общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) • (150 — Hb больного) (г/л) • 0,24 + 500 мг, где коэффициент 0,24 = 0,0034 • 0,07 • 1000 (содер-жание железа в Hb = 0,34%, объем крови 7%, 1000 — коэффициент перевода «г» в «мг»); 500 — количество депонированного железа в норме для пациентов с массой более 35 кг.

Цель данного исследования — изучить роль ане-мии, в частности ЖДА, в патогенезе нарушений насосной функции сердца при ХСН и наметить воз-можные пути коррекции анемического статуса для оптимизации центральной и периферической гемо-динамики при лечении основной патологии — ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наш опыт коррекции железодефицита основан на ле-чении 42 больных ХСН в сочетании с ЖДА. Степень тяжести ХСН оценивали по классификации Обще-ства специалистов по сердечной недостаточности (2004), ФК СН оценивали по классификации NYHA и нагрузочному тесту — количество метров за 6 минут ходьбы без «дискомфорта в области сердца» или одышки [2]. Критериями анемии являлись снижение уровня гемоглобина (Hb < 120 г/л) и показатели лабо-раторного исследования крови: для ЖДА — гипохро-мия (цветной показатель < 0,85, среднее содержание гемоглобина в одном эритроците MCH < 24 пг), микро-цитоз (средний диаметр эритроцитов MCV < 75 мм), сывороточное железо < 12 ммоль/л, насыщение транс-феррина железом (НТЖ %) < 15%; для фолиевой или B₁₂-дефицитной анемии — наличие нормо- или



макроцитоза при нормальном уровне сывороточно-го железа. Повышенное число ретикулоцитов свиде-тельствует о нормальной пролиферативной функции костного мозга и стимуляции выработки эндогенного эритропоэтина, что более характерно для фолиеводе-фицитной или B₁₂-дефицитной анемии.

В наших клинических наблюдениях за 42 больными ХСН в сочетании с ЖДА (Hb ≤ 120 г/л, сывороточное железо ≤ 10 мкмоль/л) выявлена прямая зависимость тяжести ФК СН от уровня гемоглобина: II ФК — Hb = 102,3 ± 3,1 г/л, III ФК — Hb = 97,6 ± 2,1 г/л, IV ФК — Hb = 84,4 ± 3,1 г/л.

В стандартную программу лечения ХСН (β-блокаторы, сердечные гликозиды, диуретики) были включены па-рентеральные (Fe+++ — карбоксимальтозный комп-лекс) и пероральный препарат железа — Ферлатум. У 7 больных ХСН, сочетающейся с тяжелой степе-нью анемии (Hb ≤ 70 г/л), парентеральный препарат железа вводили внутривенно в течение 1-й недели (в среднем суммарная доза Fe для пациента состави-ла 1214,6 ± 23,1 мг), затем в течение 2–3 недель пере-ходили на пероральный прием препарата Ферлатум (в среднем суточная доза чистого железа для пациентов составила 107,5 ± 7,5 мг, что соответствовало 2,6 флако-на в сутки). У 35 больных ХСН стартовое лечение ЖДА начинали с назначения препарата Ферлатум. Длитель-ность лечения колебалась от 23 до 27 дней и в среднем составила 24,5 ± 1,2 дней. Результаты обследования до и после лечения представлены в табл. 1.

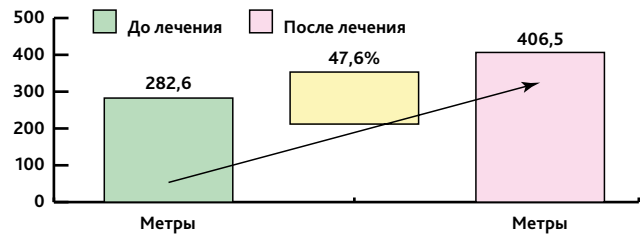


Рисунок 3. Динамика толерантности к физической нагрузке

К моменту выписки из стационара отмечено ста-тистически достоверное увеличение сывороточ-ного железа на 97,7% и концентрации Hb на 15,4% (p < 0,01), что сопровождалось улучшением показате-лей центральной гемодинамики: ФВ в целом по

До лечения			
IIА степень ХСН, n = 23 (54,8%)		IIБ степень ХСН, n = 19 (45,2%)	
II ФК СН (NYHA) n = 13	III ФК СН (NYHA) n = 10	III ФК СН (NYHA) n = 11	IV ФК СН (NYHA) n = 8
ФВ % = 46,8 ± 1,7	ФВ % = 45,1 ± 1,5	ФВ % = 43,6 ± 1,5	ФВ % = 36,4 ± 1,8
УО мл = 46,2 ± 3,6	УО мл = 43,1 ± 2,5	УО мл = 43,2 ± 1,6	УО мл = 40,3 ± 1,6
Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)
407,9 ± 23,2	285,1 ± 24,1	247,3 ± 24,2	124,4 ± 22,3
Hb = 100,3 ± 3,5 г/л		Hb = 86,73 ± 4,3 г/л	
Железо сыворотки (ммоль/л) = 6,21 ± 0,22		Железо сыворотки (ммоль/л) = 6,02 ± 0,17	
После лечения			
I ФК СН (NYHA) n = 16	II ФК СН (NYHA) n = 7	II ФК СН (NYHA) n = 15	III ФК СН (NYHA) n = 4
ФВ % = 59,4 ± 2,8	ФВ % = 53,9 ± 1,8	ФВ % = 51,7 ± 2,6	ФВ % = 46,4 ± 1,9
УО мл = 56,2 ± 4,1	УО мл = 55,4 ± 3,5	УО мл = 50,2 ± 3,7	УО мл = 49,4 ± 4,6
Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)	Ходьба 6 минут (м)
455,6 ± 26,2	398,1 ± 26,1	402,3 ± 24,8	343,3 ± 24,3
Hb = 109,1 ± 3,5 г/л		Hb = 108,2 ± 4,2 г/л	
Железо сыворотки (ммоль/л) = 12,5 ± 0,7		Железо сыворотки (ммоль/л) = 11,5 ± 0,68	

Примечание. УО — ударный объем.

Таблица 1. Динамика показателей центральной гемодинамики, уровня гемоглобина и сывороточного железа до и после лечения (M ± m)

группе возросла на 32,2%, УО увеличился на 51,7%, а толерантность к физической нагрузке — на 47,6% (p < 0,001) (рис. 3).

Улучшение насосной функции сердца способство-вало более эффективному устранению клинических признаков СН и переводу пациентов в более благо-получный ФК ХСН. Как видно из табл. 2, до лечения у 25 больных ХСН с ЖДА (59,5%) был диагностирован III ФК ХСН (NYHA), у 8 пациентов (19%) — IV ФК ХСН (NYHA), после лечения 16 пациентов (38,1%) перешли в I ФК ХСН (NYHA), 22 больных (52,4%) к концу лечения имели II ФК ХСН (NYHA) и только 4 пациента имели III ФК ХСН (NYHA). За период стационарного лечения ни в одном случае не было отмечено диспептических расстройств со стороны ЖКТ, потребовавших коррек-ции проводимого лечения.

Подобная положительная динамика со стороны насо-ной деятельности сердца является следствием лечеб-но-го эффекта в том числе железосодержащих препаратов с восстановлением кислородно-транспортной функ-ции крови за счет увеличения концентрации гемогло-бина в целом по группе на 15,4%. Аналогичную динами-ку со стороны показателей центральной гемодинамики при лечении ХСН с одновременной коррекцией ЖДА приводят и другие исследователи [7, 11, 15, 19–24].

ФК ХСН	До лечения	После лечения
I ФК	0	16
II ФК	13	22
III ФК	21	4
IV ФК	8	0

Таблица 2. Динамика ФК (NYHA) ХСН до и после лечения

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время нет специализированных стандар-тов лечения анемии или железодефицитных состоя-ний, сочетающихся с ХСН. Большинство стандартов лечения анемии принято для пациентов с хрониче-ской почечной недостаточностью. Европейские стан-дарты клинической практики 2004 г. не рекоменду-ют повышать уровень гемоглобина более 110–120 г/л. Стандарты FDA от 2007 г. рекомендуют целевой уровень гемоглобина 100–120 г/л, акцентируя внима-ние на этиотропной терапии. В РФ рекомендации ВНОК от 2008 г. «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска» опре-деляют, что назначение рекомбинантного эритро-поэтина рекомендовано только при уровне гемогло-бина < 110 г/л, и не рекомендуется добиваться уровня гемоглобина более 120 г/л у пациентов с ХСН III–IV ФК (NYHA) [9].

Необходимость коррекции дефицита железа у боль-ных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) очевидна, т.к. железо принимает участие в множе-стве биохимических процессов:

- транспорт и депонирование кислорода (гемогло-бин, миоглобин);
- участие в формировании активных центров окис-лительно-восстановительных ферментов (оксида-зы, гидроксилазы);
- транспорт электронов (цитохромы, железосеро-протеиды);
- транспорт и депонирование железа (трансферрин, ферритин, гемосидерин, сидерохромы).

Эффективность препарата Ферлатум была докумен-тирована в двойном слепом исследовании FAIR-HF с

участием 459 пациентов с ХСН II–III ФК по NYHA. Дозу препарата рассчитывали по формуле Ганзони и корригировали в зависимости от уровня Hb, степени насыщения трансферрина, ферритина сыворотки крови. Эффективность терапии оценивали с помощью самооценки качества жизни (по опросникам), общего состояния здоровья, определения ФК по NYHA, уровню толерантности к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы). В группе пациентов, получавших препарат железа парентерально, самооценка состояния здоровья повысилась в значительной или умеренной степени у 50% пациентов, в группе принимавших плацебо — у 27%; аналогично, ФК значимо улучшился к 24-й неделе лечения на 17% больше в группе, получавшей препарат железа, чем в группе плацебо [9, 14].

В нашем опыте лечения больных ХСН, осложненной ЖДА, основным железосодержащим препаратом являлся Ферлатум, который эффективно восстановил в первую очередь уровень сывороточного железа практически вдвое — на 97,7%, что позволило увеличить уровень гемоглобина на 15,4% — до $108,7 \pm 2,1$ г/л и суммарно улучшить ФК СН. Это объясняется в числе прочего управляемой фармакокинетикой препарата. Ферлатум содержит трехвалентный железо-протеин-сукциниллат, который окружен полусинтетическим белковым носителем, предотвращающим повреждение слизистой желудка. Белковый протектор растворяется в двенадцатиперстной кишке, высвобождая железо именно в месте его всасывания, что обеспечивает наиболее полное усвоение препарата (рис. 4).

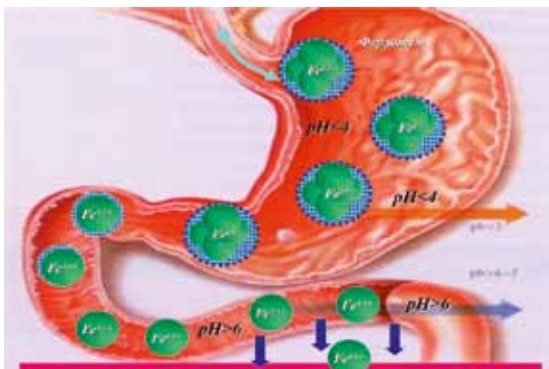


Рисунок 4. Схема всасывания препарата Ферлатум

Выводы

Таким образом, коррекция анемии является очень важным, если не жизненно необходимым, дополнением к комплексной терапии ССЗ, сопровождающихся ХСН. Включение в программу лечения ХСН препарата, содержащего железо-протеиновый комплекс (Ферлатум), обеспечивает высокую безопасность коррекции анемии и клинически необходимое восстановление уровня гемоглобина (110–120 г/л) при ЖДА.

Список литературы

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН // Сердечная недостаточность. 2003. Т. 4, № 5. С. 224–227.
2. Беленков Ю.Н. Классификация хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2001. Т. 2, № 6. С. 249–250.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Медицина, 1985. Т. 2. С. 3–160.
4. Вуд М.Э., Банн П.А., Токарев Ю.Н., Бухин А.Е. Секреты гематологии и онкологии // Русский медицинский журнал. 2002. № 28.
5. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика. М.: Медпрактика, 2004. С. 3–28.
6. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по лечению больных железодефицитной анемией // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 14. С. 893–897.
7. Дворецкий Л.И., Желнов И.В., Дятлов И.В. Клиническое значение анемии у больных сердечной недостаточностью // Сеченовский вестник. 2010, № 2. С. 22–27.
8. Луговская С.А. Патогенез и диагностика анемий при хронических заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. № 112. С. 19–22.
9. Эттингер О.А., Усова О.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: роль дефицита железа и его коррекция // Consilium Medicum (Кардиология). 2011. Т. 13, № 5. С. 121–127.
10. Alexander M., Grumbach K., Remy L. et al. Congestive heart failure hospitalization and survival in Califon patterns according to race ethnicity // Am. Heart J. 1999. № 137. P. 919–927.
11. Anker S.D., Comin C.J., Fillipatos G. et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361, № 25. P. 2436–2448.
12. Burns D.L., Mascioli E.A., Bistrain B.R. Parenteral iron dextran: a review // Nutrition. Vol. 11. P. 163–168.
13. Chatterjee B., Nydegger U.E., Mohacs P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists // Eur. J. Heart Fail. 2000. № 2. P. 393–398.
14. Iversen P.O., Woldbaek P.R., Tonnessen T. et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002. № 282. P. 166–172.
15. Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure // J. Cardiol. 2003. № 91. P. 888–891.
16. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure. Framingham Study // Eur. Heart J. 1987. № 8. P. 23–29.
17. Miller L.W., Myssov E.D. Epidemiology of heart failure // Cardiol. Clin. 2001. № 19. P. 547–555.
18. Robinson B. Cost of anemia in the elderly // J. Am. Geriatr. Soc. 2003. № 51 (3 Suppl). P. 14–7.
19. Salahudeen A.K., Oliver B., Bower J.D. et al. Increase in plasma esterified F2-isoprostanes following intravenous iron infusion in patients on hemodialysis // Kidney Int. 2001. № 60. P. 1525–1531.
20. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interact between Heart Failure, Renal Failure and Anemia. The Cardio-Renal Anemia Syndrome // Blood Purification. 2004. № 22. P. 277–284.
21. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestiv heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. A randomized controlled study // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. № 37. P. 1775–1780.

Ю.Л. Шевченко¹, В.Я. Мельниченко^{2*}, Д.А. Федоренко²

УДК 616.155.194-008.6-07(045)

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

¹президент Центра

²отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Резюме

Больные с анемическим синдромом (АС) встречаются в практике врачей всех специальностей, в поликлинике и стационаре, и должны получать своевременную и адекватную медицинскую помощь. Во многих случаях врачи сталкиваются с большими сложностями при верификации характера анемии. Основным способом диагностики анемии нередко является общий анализ крови. В статье представлены общие принципы диагностики АС. Эти данные, на наш взгляд, могут быть полезны не только гематологам, но и клиницистам других специальностей, которые в своей повседневной деятельности сталкиваются с проблемой диагностики анемий.

Ключевые слова: анемия, диагностика.

Abstract

Anemia is the most common blood disorder. There are several kinds of anemia, produced by a variety of underlying causes. Anemia can be classified in a variety of ways, based on the morphology of red blood cells and underlying etiologic mechanisms. Anemia goes undetermined in many people, and symptoms can be minor or vague. The signs and symptoms can be related to the anemia itself, or the underlying causes. This article is about the main principles of diagnosis of anemia in clinical practice. We hope that this information will help to diagnose the different types of anemia in daily clinical practice.

Key words: anemia, diagnosis.

Анемия — клинко-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и, в большинстве случаев, эритроцитов и гемоглобина в единице объема. Критериями Всемирной организации здравоохранения для диагностики анемий у мужчин является уровень гемоглобина менее 130 г/л и гематокрита менее 39%, у женщин — уровень гемоглобина менее 120 г/л (у беременных женщин менее 110 г/л) и гематокрита менее 36%.

Анемии выявляются у 10–20% населения Земли, а среди женщин детородного возраста и детей — у 40–50%. Среди больных анемиями преобладают женщины, что обусловлено большей частотой железодефицитной анемии, которая является наиболее распространенной формой этого заболевания во всех странах (в России — около 90%). Частота других его видов в различных регионах неодинакова. В России 2-е место занимают анемии хронических заболеваний (5%). Другие виды (V_{12} -дефицитная, фолиеводефицитная, гемолитические и особенно апластическая) встречаются значительно реже. В странах Южной Европы, Африки, Азии и Латинской Америки широко распространены анемии, обусловленные наследственными дефектами структуры или синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии и талассемии).

Анемия может иметь смешанную природу. Чаще всего встречается сочетание железодефицитной и V_{12} -дефицитной, однако возможны и другие варианты. В большинстве случаев анемия — не самостоятельная нозологическая форма, а симптом заболевания. В терапевтической практике АС чаще всего наблюдается при диффузных болезнях соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты), заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (язвенная болезнь, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), печени, почек (прежде всего при развитии хронической почечной недостаточности), хронических инфекционных заболеваниях и злокачественных опухолях любой локализации.

В окончательном диагнозе необходимо указывать не только вид, но и причину анемии (например, железодефицитная анемия средней степени тяжести, обусловленная повторными геморроидальными кровотечениями).

При обследовании больного с АС необходимо учитывать, что изменение объема плазмы приводит к диспропорции между уровнем гематокрита и эритроцитов. При увеличении объема плазмы (беременность, недостаточность кровообращения, олигурия, обусловленная почечной недостаточностью или за-

* Контакты. E-mail: info@gemclinic.ru. Телефон: (495) 603 72 24