

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.Н. Ларина*, Б.Я. Барт, В.Г. Ларин

Российский государственный медицинский университет. 117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью

В.Н. Ларина*, Б.Я. Барт, В.Г. Ларин

Российский государственный медицинский университет. 117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

Цель. Изучить распространённость анемии и её влияние на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Под наблюдением находились 282 больных (86 женщин и 196 мужчин) ХСН II-IV функционального класса по NYHA в возрасте от 39 до 85 лет (медиана 67 [62-73] лет). Анемию определяли по критериям ВОЗ при уровне гемоглобина крови <13 г/дл у мужчин и <12 г/дл у женщин.

Результаты. Анемия была выявлена у 18,8% больных ХСН и у всех была лёгкой степени тяжести (уровень гемоглобина более 9 г/дл). Частота анемии у больных с сохранённой и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) значимо не различалась, 19,1% и 18,5%, соответственно. При нарушенной функции почек анемия выявлялась у 35,8% больных ХСН. Больные с анемией и без неё были сопоставимы по полу, тяжести ХСН, частоте сердечных сокращений и ФВЛЖ. Однако больные с анемией были старше, имели более длительное течение ХСН ($p=0,014$), более низкие индекс массы тела ($p=0,041$), клиренс креатинина (0,026), систолическое ($p=0,039$) и диастолическое артериальное давление ($p=0,006$) и чаще страдали сахарным диабетом ($p=0,004$, $\chi^2=8,01$) чем больные без анемии. Причиной развития анемии у 35,8% больных был дефицит железа, у 9,4% — дефицит витамина В12, у 15,1% — дефицит фолиевой кислоты. У 39,7% больных причина анемии не была установлена.

Заключение. Выявлена тесная связь анемического синдрома при ХСН с возрастом, уровнем клиренса креатинина, сахарным диабетом и частотой госпитализаций вследствие сердечной декомпенсации.

Ключевые слова: анемия, хроническая сердечная недостаточность, функция почек, дефицит железа, дефицит витамина В12, дефицит фолиевой кислоты

РФК 2010;6(3):311-317

Clinical significance of anemic syndrome in patients with chronic heart failure

V.N. Larina*, B.Ya. Bart, V.G. Larin

Russian State Medical University. Ostrovityaninova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Aim. To evaluate the anemia prevalence and its impact on chronic heart failure (CHF) course.

Methods. A total of 228 outpatients (86 women and 196 men, aged 39-85 y.o.) with clinically stable CHF (II-IV functional class according to NYHA) were studied. Anemia was defined by the WHO criteria (hemoglobin levels <13 g/dl in men and <12 g/dl in women).

Results. Anemia was found in 18,8% of CHF patients. In all the cases anemia was mild (hemoglobin levels >9 g/dl). Anemia rate did not differ significantly in patients with reduced (18,5%) and preserve (19,1%) or left ventricle ejection fraction (LV EF) ($p=0,743$). Anemic and non anemic patients were similar in terms of gender, NYHA functional class, heart rate and LV EF. The rate of anemic patients increased significantly up to 35,8% in creatinine clearance <60 ml/min. Anemic patients were older ($p<0,001$), had longer CHF duration ($p=0,014$), lower body mass index ($p=0,041$), had diabetes more often ($p=0,004$, $\chi^2=8,01$) in comparison with non anemic patients. Deficiency of iron, vitamin B12 or folic acid was a reason of anemia in 35,8%, 9,4% and 15,1% of patients, respectively. Anemia reason was not detected in 39,7% of patients.

Conclusion. Anemia in patients with CHF is associated with age, impaired renal function, diabetes and high hospitalization rate because of CHF deterioration.

Key words: anemia, chronic heart failure, renal function, iron deficit, vitamin B12 deficit, folic acid deficit

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):311-317

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): larinav@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся широко распространённым заболеванием среди населения многих стран: в Российской Федерации она выявляется у 8,1 млн. человек, в европейской популяции — у 15 млн. человек [1,2]. Неблагоприятное влияние на течение и прогноз при ХСН оказывают сопутствующие состояния, среди которых важное место принадлежит анемическому синдрому. По данным разных авторов, анемия встречается у 12-55,6% больных сердечной недостаточностью [3-7]. Данные о распространённости и особенно влиянии анемии на кли-

ническое состояние больных ХСН немногочисленны [6,8,9], что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель — оценить распространённость анемии и её влияние на течение хронической сердечной недостаточности у больных, наблюдающихся в поликлинических условиях.

Материал и методы

В исследование включены 282 (86 женщин и 196 мужчин) больных ХСН в возрасте от 39 до 85 лет (медиана 67 [62-73] лет), наблюдавшихся нами в поликлинических условиях (медиана наблюдения составила 1,5 (0,5-4) года). Согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), 101 (35,8%) пациент имел ХСН II ФК, 128 (45,4%) — III ФК, 53 (18,8%) — IV ФК. Причиной ХСН у большинства больных ($n=226$, 80,1%) была ишемическая болезнь

Сведения об авторах:

Ларина Вера Николаевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета РГМУ

Барт Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Ларин Владимир Геннадьевич, к.м.н., сотрудник той же кафедры

сердца (ИБС), у 56 (19,9%) — артериальная гипертония (АГ) без клинко-электрокардиографических признаков ИБС. Тяжесть состояния больных определялась с помощью «Шкалы оценки клинического состояния» (ШОКС) [10].

Оценку качества жизни (КЖ) проводили, используя опросник «Жизнь больных с хронической сердечной недостаточностью» Миннесотского Университета [11], а также с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), позволяющей судить об уровне восприятия больным состояния своего здоровья [12]. Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью теста с 6-минутной ходьбой [13]. Структурно-функциональное состояние сердца определялось на аппарате Hewlett-Packard (США), модель 77030R с помощью датчика 2,5 МГц в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом) в стандартных позициях по общепринятой методике Feigenbaum A. (1986).

Всем больным проводилось лабораторное исследование в соответствии с алгоритмом лабораторной диагностики анемии (определение уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитарных индексов — среднее содержание гемоглобина, средний объём клетки), содержания железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, трансферрина. Насыщение последнего железом (Tsат) определялось как:

$Tsat = (\text{железо сыворотки} / \text{ОЖСС}) \times 100\%$,

при ОЖСС = трансферрин $\times$ 20,

где ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки.

Для диагностики анемии применяли критерии ВОЗ 2001 г. (уровень гемоглобина 13,0 г/дл и ниже у мужчин и 12,0 г/дл и ниже — у женщин), поскольку они наиболее часто применяются как в повседневной клинической практике, так и при проведении ряда крупных международных клинических исследований [4,5].

Для диагностики различных нарушений обмена железа определяли состояние его депо в тканях (ферритин). О дефиците железа судили по уровню ферритина менее 12 мкг/л у женщин и менее 20 мкг/л у мужчин или при значении Tsat < 15%. Для оценки функционального состояния почек проводилось биохимическое обследование крови с определением концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия. Клиренс креатинина рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта [14].

Анамнестические, клинические и данные лабораторного исследования, проведённые у всех больных, не указывали на наличие других возможных источников кровопотери (обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, геморрой и др.). У 160 больных была проведена фиброгастродуоденоскопия, при которой какого-либо патологического процесса (эро-

зивные и язвенные процессы в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишке) выявлено не было.

Лечение ХСН у больных проводили в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2007) [1]. На фоне стандартного лечения ХСН и рекомендованной диеты больные в зависимости от типа и характера анемии получали препараты железа, фолиевую кислоту перорально и витамин В₁₂ — парентерально. Этические принципы проведения клинического исследования были соблюдены.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием критерия t-Стьюдента и непараметрических методов. Применяли компьютерные программы SPSS 13.0 и Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха для количественных величин и для качественных данных, процент от общего числа больных для категориальных переменных. Использовались следующие методы статистического анализа: анализ таблиц сопряжённости с применением критерия χ^2 , непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для исследования зависимости между переменными — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Выживаемость определялась по методу Каплана-Мейера. Различия считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Анемия выявлялась у 53 из 282 (18,8%) больных ХСН. У всех больных анемия была лёгкой степени тяжести (уровень гемоглобина более 9 г/дл): значения гемоглобина колебались от 10,5 до 11,9 г/дл у женщин и от 10,5 до 12,9 г/дл у мужчин. Характер анемии представлен на рис. 1.

Оценивая частоту развития анемии, мы выявили следующее: при II ФК анемия имела у 14 из 101 (13,9%), а при III-IV ФК — у 39 из 181 (21,5%) больных, но эта разница не была статистически значимой ($p = 0,113$). Согласно классификации анемии по морфологии клетки большинство больных (58,5%) имели нормоцитарную анемию (средний объём клетки, СОК 80-95 фл). Микроцитарная (СОК < 80 фл) и макроцитарная (СОК > 95 фл) встречались у 24,5% и 17% больных, соответственно.

У больных с сохранённой ФВЛЖ (>45%) и со сниженной ФВЛЖ ($\leq 45\%$) анемия встречалась у 26 из 136 (19,1%) и у 27 из 146 (18,5%) больных, соответственно.

В зависимости от наличия или отсутствия анемии больные были разделены на 2 группы: в первую вошли 53 (18,8%) больных с анемией, во вторую — 229 (81,2%) без анемии. В табл. 1 представлены основные клинко-демографические показатели больных этих групп.

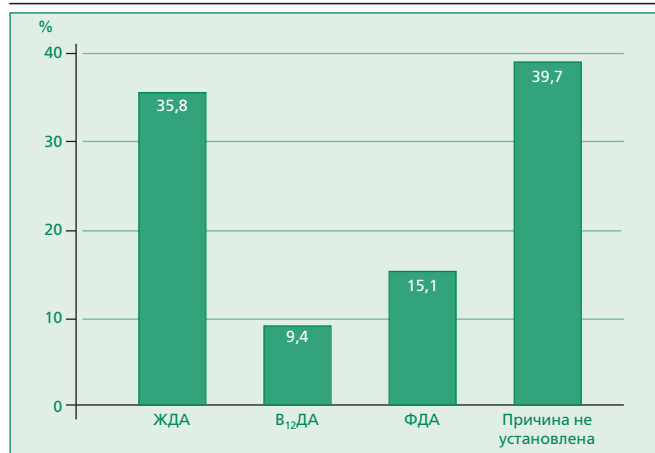


Рисунок 1. Характер анемии у больных ХСН,
где ЖДА — железодефицитная анемия,
В₁₂ДА — В₁₂ дефицитная анемия,
ФДА — фолиеводефицитная анемия

Больные двух групп были сопоставимы по полу, тяжести течения ХСН, ЧСС и ФВЛЖ. Количество больных, имеющих сохранённую и сниженную ФВЛЖ, было практически одинаковым ($p=0,893$). В то же время больные с анемией статистически значимо были старше, имели более длительное течение ХСН ($p=0,014$), низкие ИМТ ($p=0,041$), клиренс креатинина ($0,026$), систолическое ($p=0,039$) и диастолическое АД ($p=0,006$), чаще страдали сахарным диабетом ($p=0,004$, $\chi^2=8,01$) по сравнению с больными без анемии. Нами отмечена тесная связь анемии с возрастом ($r=0,188$, $p=0,001$),

длительностью течения ХСН ($r=-0,155$, $p=0,011$), индексом массы тела ($r=0,135$, $p=0,037$) и наличием сахарного диабета ($r=0,16$, $p=0,007$).

Ингибиторы АПФ принимали 84,9% больных с анемией и 79% — без анемии, АРАII — 22,6% и 15,3%, бета-адреноблокаторы — 73,6% и 63,8%, фуросемид и гидрохлортиазид — 77,4% и 69,4%, антагонисты альдостерона — 18,9% и 11,8% больных, соответственно. По показаниям (фибрилляция предсердий) 20,8% больных с анемией и 16,6% без анемии принимали дигоксин.

У пациентов с анемией было отмечено более тяжёлое течение ХСН по ШОКС (7 (5-10) баллов), чем у больных без анемии (6 (4-9) баллов ($p=0,021$)). Уровень пройденной дистанции за 6 минут у больных с анемией составил 264 (200-340) метров, без анемии — 300 (220-352) метров ($p=0,348$), но эти различия не были статистически значимыми. Качество жизни больных двух групп было сопоставимо: 39,5 (27-55,5) и 34 (23-53) баллов, соответственно, при использовании как опросника Миннесотского Университета ($p=0,283$), так и ВАШ ($p=0,925$).

Гемодинамические изменения, возникающие в ответ на анемию, могут оказывать негативное влияние на структуру и функцию сердечной мышцы, а последние, в свою очередь, — на течение и прогноз больных. Поэтому мы оценили структурно-функциональные из-

Таблица 1. Основные клинко-демографические показатели больных ХСН

Показатель	Вся группа (n=282)	С анемией (n=53)	Без анемии (n=229)	p
Пол: муж/жен (%)**	69,5/30,5	54,7/45,3	73,8/26,2	0,062
Возраст (годы) *	67 (62-73)	71 (67-75)	66 (61-72)	<0,001
Длительность ХСН (годы)*	1 (0,5-2)	1,25 (0,5-3,0)	1 (0,5-2)	0,014
ФК (NYHA)**				
II, n (%)	101 (35,8)	14 (26,4)	87 (38)	0,113
III, n (%)	128 (45,4)	29 (54,7)	99 (43,2)	0,130
IV, n (%)	53 (18,8)	10 (18,9)	43 (18,8)	0,988
ИМТ (кг/м ²)*	27 (24,4-30,4)	25,4 (23,4-30,1)	27,6 (24,8-30,7)	0,041
СД 2 типа, n (%)**	48 (17)	16 (30,2)	32 (13,9)	0,004, $\chi^2=8,01$
САД (мм рт.ст.) *	130 (120-140)	123,5 (110-140)	130 (120-140)	0,039
ДАД (мм рт.ст.) *	80 (70-90)	80 (70-88,5)	80 (74,5-90)	0,006
ЧСС (уд/мин)*	78 (68-86)	80 (72-88,5)	78 (68-84,5)	0,123
ФВЛЖ (%) *	45 (34-55)	45 (32-50)	45 (35-55)	0,547
ФВЛЖ>45% **	136 (48,2)	26 (49)	110 (48)	0,893
КК (мл/мин)*	54 (44-68)	51,3 (36-61,7)	55,9 (48-72,2)	0,026
Гемоглобин (г/дл)*	13,9 (13-14,8)	12,5 (12-12,8)	14,5 (13,9-15,2)	<0,001
Гематокрит (%)*	41,7 (39,2-44,4)	38,8 (36-41,7)	42,2 (40,2-45,9)	<0,001
ССГ (пкг)*	29,7 (28,3-31,4)	28,6 (27,5-30,9)	30 (28,6-31,5)	0,045
Tsat (%)*	24,2 (17,9-32,6)	23,2 (14,9-31,4)	25 (19,8-36)	0,089

Данные указаны: * — в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, ** — в виде абсолютного числа больных, p — значимость различий при сравнении больных ХСН с анемией и без анемии; САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СД — сахарный диабет, КК — клиренс креатинина, ССГ — среднее содержание гемоглобина в эритроците, T sat — насыщение трансферрина железом

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца у больных с ХСН

Показатель	Вся группа (n=282)	С анемией (n=53)	Без анемии (n=229)	p
ФВЛЖ (%)*	45 (34-55)	42 (32-50)	45 (35-55)	0,435
КДР (см)*	5,9 (5-6,5)	5,8 (5,2-6,35)	6 (4,9-6,5)	0,913
КСР (см)*	4,3 (3,74-4,85)	4,35 (3,8-4,78)	4,3 (3,7-4,9)	0,534
ЛП (см)*	4,3 (4,1-4,55)	4,25 (4,06-4,6)	4,3 (4,1-4,5)	0,402
ИОЛП (мл/м²)*	33,4 (28,2-40,8)	39,7 (30,8-47,9)	32,4 (28-38)	0,012
ПЖ (см)*	2,6 (2,6-3,0)	2,65 (2,6-3)	2,6 (2,6-2,9)	0,151
ИКДО (мл/м²)*	84,7 (57-107)	92 (69-116)	80 (55,7-104)	0,064
ИКСО (мл/м²)*	45 (26,7-67,1)	55 (35,8-77,6)	44,4 (26-65)	0,054
МЖП (см)*	1,1 (1-1,2)	1,1 (1,02-1,2)	1,12 (1-1,2)	0,809
ЗСЛЖ (см)*	1,1 (1-1,13)	1,1 (1-1,13)	1,1 (1-1,13)	0,707
РсрЛА (мм рт.ст.)*	25 (20,5-29)	25 (20,5-29,5)	25 (20,5-28)	0,476
КДД (мм рт.ст.)*	13 (12,7-14)	13,5 (12,7-14,1)	13 (12,5-13,8)	0,194
МР (%)**	82 (29,1%)	24 (45,3%)	58 (25,3%)	0,004, $\chi^2=8,31$

Данные указаны: * — в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, ** — в виде абсолютного числа больных, p — значимость различий при сравнении больных ХСН с анемией и без анемии, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — размер левого предсердия, ИОЛП — индекс объёма ЛП, ПЖ — правый желудочек, ИКДО — индекс конечно-диастолического объёма ЛЖ, ИКСО — индекс конечно-систолического объёма ЛЖ, МЖП — межжелудочковая перегородка ЛЖ, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, РсрЛА — среднее давление в лёгочной артерии, КДД — конечно-диастолическое давление в ЛЖ, МР — митральная регургитация

менения сердца у больных ХСН с анемией и без неё. Полученные данные представлены в табл. 2.

Оценивая эти показатели, мы отметили тенденцию к увеличению объёмов ЛЖ в систолу ($p=0,062$) и в диастолу ($p=0,073$), больший индекс объёма левого предсердия ($p=0,012$) и статистически значимо чаще выявляемую выраженную митральную регургитацию ($p=0,004$, $\chi^2=8,31$) у больных с анемией по сравнению с больными без неё. В наибольшей степени оказался связанным с анемией индекс объёма левого предсердия ($r=-0,21$, $p=0,01$). При однофакторном анализе установлена прямая связь между анемией и наличием выраженной митральной регургитации ($\chi^2=6,18$, $p=0,013$).

Учитывая, что нарушенная функция почек является важным предиктором неблагоприятного клинического течения и смертности при ХСН, мы изучили частоту анемии у больных с низким клиренсом креатинина. У больных с анемией клиренс креатинина менее 60 мл/мин был у 37 из 53 (69,8%), а без анемии — у 69 из 182 (37,9%, $\chi^2=16,87$, $p<0,001$). Частота анемии возросла до 35,8% у больных, имеющих низкий клиренс креатинина, т.е. встречалась у 38 из 106 больных ХСН. При однофакторном анализе нами установлена связь между наличием анемии и низким клиренсом креатинина ($\chi^2=5,29$, $p=0,021$).

Наблюдавшиеся у наших больных три симптома — усталость, одышка и сердцебиение — могут иметь место как при ХСН, так и при анемии любого другого генеза. На рис. 2 представлена частота этих симптомов и ортопное больных ХСН.

Выраженность одышки и ощущение сердцебиения были практически одинаковыми у больных двух

групп. Наибольшие различия между группами отмечались по наличию у них усталости ($p<0,05$, $\chi^2=3,74$) и симптомов, свидетельствующих о перегрузке объёмом: ортопное ($p<0,001$, $\chi^2=15,6$) и выраженные отёки ($p<0,001$, $\chi^2=10,1$).

Мы оценили гематологические и гемодинамические показатели в зависимости от пола. Мужчины и женщины с анемией были сопоставимы по возрасту ($p=0,581$), ИМТ ($p=0,905$), уровню систолического ($p=0,544$) и диастолического АД ($p=0,304$), ЧСС ($p=0,150$) и тяжести течения ХСН. Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с анемией среднее содержание гемоглобина в эритроците ($p=0,026$), уровни ферритина

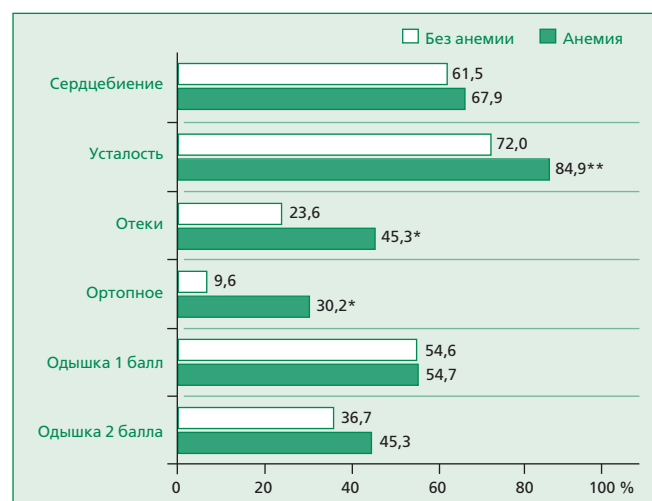


Рисунок 2. Частота клинических проявлений у больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия у них анемии
* $p<0,001$, ** $p<0,05$ — значимость различий при сравнении больных ХСН с анемией и без анемии

($p=0,049$) и креатинина ($p=0,001$) были ниже, чем у мужчин. Что касается уровня гемоглобина, то у женщин (13,5 (12,6-14,2) г/дл) он был ниже по сравнению с мужчинами (14,2 (13-15) г/дл, $p<0,001$) в целом по группе. Однако при наличии анемического синдрома уровень гемоглобина становится практически одинаковым у женщин (12,6 (12-12,9) г/дл) и мужчин (12,5 (12,1-13, $p=0,809$)).

Оценивая частоту госпитализаций в процессе наблюдения за больными, следует отметить тот факт, что у больных с анемией, которым потребовалась госпитализация, медиана уровня гемоглобина была статистически ниже (12,25 (11,8-12,6) г/дл), чем у больных с анемией (12,9 (12,3-12,9) г/дл, $p=0,011$), не нуждавшихся в госпитализации. У больных ХСН наблюдалась взаимосвязь между имевшейся у них анемией и частотой госпитализаций ($r=-0,18$, $p=0,003$): при наличии анемии было госпитализировано 47,2% больных, а без анемии — 27,9% больных (рис. 3).

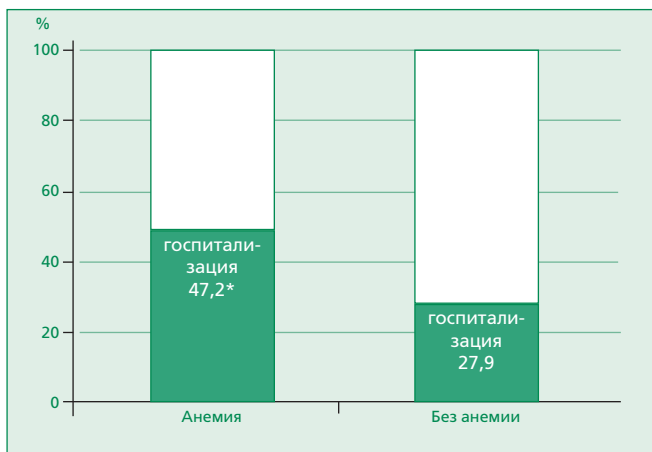


Рисунок 3. Частота госпитализаций больных ХСН в процессе наблюдения

* $p=0,007$ $\chi^2=7,36$ – значимость различий при сравнении больных ХСН с анемией и без анемии

За период наблюдения умерло 13 из 53 (24,5%) больных ХСН с анемией и 55 из 229 (24%, $p=0,937$) больных без анемии. В результате проведенного анализа нами были получены данные об одинаковом уровне выживаемости больных ХСН двух групп, наблюдавшихся и получавших лечение в амбулаторных условиях. Кривые времени наступления неблагоприятного исхода у больных с анемией и без неё представлены на рис. 4.

Обсуждение

При ХСН анемия выявляется почти у половины больных [15]. По обобщенным результатам К. Witte с соавт. [16], анемия у больных ХСН встречается от 14,4% до 55%. По данным С.Н. Терещенко с соавт. [17], анемия выявлялась у 27,4% больных ХСН, находившихся в стационарных условиях. Согласно нашим наблюдениям, частота анемии составила 18,8%, что согла-

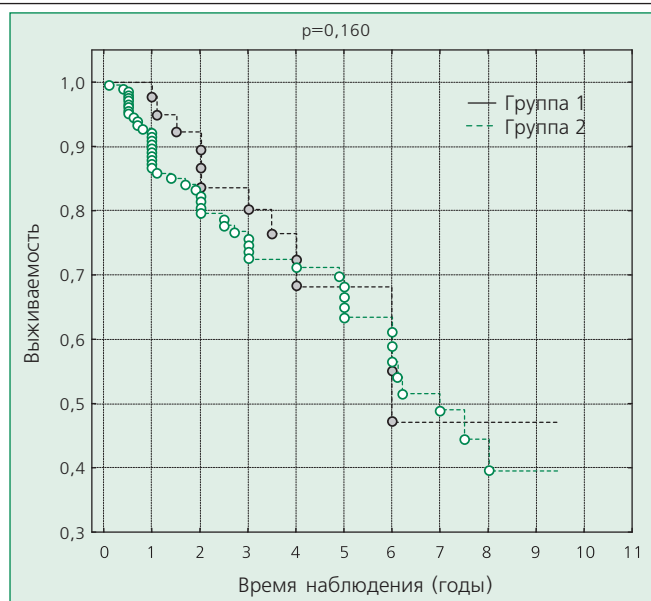


Рисунок 4. Кривые выживаемости в группах больных ХСН с анемией (группа 1) и без анемии (группа 2)

сует с данными литературы [3,8,18,19].

Мы проанализировали частоту встречаемости анемии в зависимости от пола. Несмотря на представленные в литературе сведения о большей распространённости анемии у женщин [9,19], мы не получили разницы в частоте анемии среди наших больных в зависимости от пола: анемия выявлялась у 10,3% мужчин и у 8,5% женщин. Наши результаты согласуются с данными ряда исследователей, приводящих сведения о наличии анемии у 17,8% мужчин и у 16% женщин с ХСН, также наблюдавшихся в амбулаторных условиях. Что касается степени тяжести анемии, то у всех наших больных она была лёгкой степени. Полученные данные сопоставимы с результатами работ других исследователей [18,20], в которых также было показано, что уровень гемоглобина у большинства больных ХСН был не ниже 9 г/дл.

Остаётся дискуссионным вопрос о частоте анемии у больных с различной сократительной способностью левого желудочка. У 2 653 больных ХСН, рандомизированных в исследование CHARM, анемия встречалась с одинаковой частотой как у больных с сохранённой (27%), так и сниженной ФВЛЖ (25%), но чаще встречалась у пожилых больных [21,22]. По результатам нашей работы, анемия выявлялась у 19,1% больных с сохранённой и у 18,5% со сниженной ФВЛЖ и медиана возраста больных с анемией составила 71 (67-75) лет, а без анемии — 66 (61-72) лет, $p<0,001$.

В последние годы большое внимание уделяется изучению причин развития анемии при ХСН. Анемия у больных ХСН часто представляет собой мультифакторное заболевание, включающее ряд общепринятых причин, таких как дефицит железа (19-23,5%), фо-

лиевой кислоты (4%) и витамина В₁₂ (3,9-8%). У 18-68% больных ХСН установить точную причину анемического синдрома не удаётся [18,23]. Большинство исследователей склоняются к тому, что анемия у больных ХСН развивается вследствие нескольких причинных факторов [7,15].

Согласно нашим данным, причиной развития анемии у 35,8% больных был дефицит железа, у 9,4% — дефицит витамина В₁₂, у 15,1% — дефицит фолатов. У 39,7% больных причина анемии не была установлена. По нашему мнению, более высокая частота железодефицитной анемии у больных, находившихся под нашим наблюдением, может быть обусловлена контингентом больных (86,8% составили лица пожилого возраста).

Одной из причин анемии у больных с ХСН может быть почечная дисфункция. В современной концепции нейрогуморальной активации, лежащей в основе патогенеза ХСН, почке как органу-мишени в настоящее время посвящено много исследований [24,25]. Достижения последних лет свидетельствуют об общности механизмов развития и прогрессирования хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ХСН, и почек [26,27]. Сама по себе сердечная недостаточность может способствовать развитию анемии и хронической почечной недостаточности, так как у этих больных выявляются сниженная продукция эритропоэтина в почках [9,28] и ослабление костномозговой функции в результате ухудшения почечной перфузии [29,30]. Функциональный резерв почек у больных с ХСН уменьшается задолго до снижения сократительной функции сердца. На ранних этапах сердечной недостаточности нарушается способность почек поддерживать натриевый баланс в ответ на его высокое поступление. Затем снижаются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, и при дальнейшем прогрессировании сердечной недостаточности развивается тяжёлая дисфункция почек [31]. Существующие современные представления позволяют предположить, что анемия при ХСН является чувствительным маркером почечной дисфункции у больных с ХСН, а почечная функция может выступать в роли «барометра» сердечной функции. Для обозначения существующей связи между нарушенной функцией почек, прогрессирующей сердечной недостаточностью и анемией D. Silverberg предложил термин «кардиоренальный анемический синдром» [5].

В нашем исследовании клиренс креатинина менее 60 мл/мин встречался у 37,6% больных ХСН, что совпадает с данными других исследователей [26,32]. Среди больных с анемией и без неё клиренс креатинина менее 60 мл/мин был выявлен у 69,8% и у 37,9% больных, соответственно, что достигло статистической значимости. У 35,8% больных при нарушенной функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) выявлялась ане-

мия. Наши данные о взаимоотношении анемии с почечной дисфункцией при ХСН при однофакторном анализе подтвердились наличием тесной обратной связи с клиренсом креатинина ($\chi^2=5,29$, $p=0,021$).

Помимо почечной дисфункции в формировании анемического синдрома при ХСН немаловажная роль принадлежит сахарному диабету, так как при нём в процессе гликозилирования на ранних этапах возникновения и развития заболевания повреждаются эритропоэтинпродуцирующие клетки в почках [33]. Полученные результаты подтвердили положение о том, что при сахарном диабете увеличивается частота анемии (33,3%), а при однофакторном анализе была установлена связь между этими двумя состояниями. Не исключено, что нарушенная функция почек и сопутствующий сахарный диабет являются факторами, не только усугубляющими течение сердечной недостаточности, но и увеличивающими вероятность развития анемии у этих больных, о чём имеются сведения в литературе [26,28,29].

У большинства больных ХСН помимо уменьшенного объёма эритроцитов (истинная анемия) встречается и гемодилюционная анемия, при которой снижение гемоглобина и гематокрита является следствием повышенного объёма плазмы (гемодилюция) [34,35]. Возникающее в результате нейрогуморальной активации снижение почечного кровотока и гломерулярной фильтрации может вызывать ишемию почки и задержку жидкости. Почечная недостаточность, возникшая таким образом, может способствовать развитию анемии через сниженную продукцию эритропоэтина и активность костного мозга. Сниженный почечный кровоток и повышенная канальцевая реабсорбция натрия у больных ХСН увеличивают объём плазмы, который обычно повышен даже у больных без застойных явлений. Повышенная выработка альдостерона также усугубляет задержку жидкости и натрия, приводя к значительному увеличению внеклеточного объёма жидкости. Возникающая гемодилюция утяжеляет течение ХСН. Ортопное ($p<0,001$, $\chi^2=15,6$) и выраженные отёки ($p<0,001$, $\chi^2=10,1$) как симптомы, свидетельствующие о перегрузке объёмом, чаще встречались и у наших больных с анемией, но оценить роль гемодилюции в развитии анемии у больных с ХСН не представляется возможным, поскольку методы измерения внеклеточного объёма жидкости не всегда доступны.

При наличии анемии у больных ХСН в условиях гемической гипоксии в сердечной мышце происходят структурные и функциональные изменения, причем чем тяжелее степень тяжести анемии, тем более выражены изменения размеров и объёмов камер сердца [36]. Полученные нами данные (увеличенный индекс объёма левого предсердия) вполне закономерны, так как эти изменения происходят, вероятно, на поздних

этапах развития заболевания. У наблюдавшихся нами больных с анемией течение ХСН было более длительным, чем у больных без анемии, у этих больных чаще регистрировалась выраженная митральная регургитация, а при однофакторном анализе была установлена прямая связь между анемией и её наличием ($\chi^2=8,7$, $p=0,003$).

За период наблюдения 47,2% больных с анемией и 27,9% без анемии ($p=0,002$ $\chi^2=9,65$) были госпитализированы в связи с обострением ХСН, при этом отмечалась чёткая ассоциация между наличием анемии и частотой госпитализаций ($r=-0,18$, $p=0,006$). В работах большинства исследователей также установлена связь анемии с госпитализациями по поводу декомпенсации [4,21,22].

В литературе имеются данные о связи анемии при ХСН не только с повышенным риском госпитализаций, но и риском смерти [21,22]. Однако полученные нами данные свидетельствуют об одинаковом уровне смерти и выживаемости больных независимо от наличия и отсутствия анемии при ХСН. По нашему мне-

нию, этот факт можно объяснить тем, что у наблюдавшихся нами больных ХСН анемия была лёгкой степени тяжести.

Заключение

Таким образом, результаты проведённого исследования показали, что анемия выявлялась у 18,8% больных ХСН, находившихся на амбулаторном этапе ведения, независимо от фракции выброса ЛЖ, и частота её была связана с тяжестью ХСН. Анемический синдром у больных ХСН тесно связан с возрастом, длительностью течения сердечной недостаточности, низким уровнем клиренса креатинина, сахарным диабетом и частотой госпитализаций вследствие сердечной декомпенсации. Проведённое нами исследование подтвердило существующее представление о многофакторных причинах возникновения и прогрессирования анемии у больных ХСН. Выявленные у больных ХСН изменения гематологических параметров негативно влияют на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и усугубляют течение основного заболевания.

Литература

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(1):4-41.
2. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29(19):2388-442.
3. Терещенко С.Н., Атрощенко Е.С., Усач Т.М. и др. Анемия как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространённость, прогноз и лечение. Тер арх 2008;80(9):90-4.
4. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major cause of anaemia in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2005;26(21):2232-7.
5. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia – the cardio-renal anemia syndrome. Blood Purif 2004;22(3):277-84.
6. Anand I., McMurray J.J., Whitmore J. et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. Circulation 2004;110(2):149-54.
7. Cromie N., Lee C., Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? Heart 2002;87(4):377-8.
8. Tang W.H., Tong W., Jain A. et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2008;51(5):569-76.
9. Aronson D., Suleiman M., Agmon Y. et al. Changes in Hb levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28(11):1289-96.
10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика; 2000.
11. Rector T.S., Cohn J.N. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. Am Heart J. 1992;124(4):1017-25.
12. Guyatt G.H. Measurement of health-related quality of life in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993;22(4 Suppl A):185A-191A.
13. Guyatt G.H., Thompson P.J., Berman L.B. et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? J Chronic Dis 1985;38(6):517-24.
14. Levey A., Bosch J., Lewis J. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
15. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2002;4(6):681-6.
16. Witte K.K., Desilva R., Chattopadhyay S. et al. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? Am Heart J 2004;147(5):924-30.
17. Терещенко С.Н., Джаниани Н.А., Усач Т.М., Кочетов А.Г. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология 2004;44(7):73-6.
18. Horwich 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(11):1780-6.
19. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. J Card Fail 2004;10(1 Suppl):S1-4.
20. Adlbercht C., Kommata S., Hulsman M. et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. Eur Heart J 2008;29(19):2343-50.
21. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M. et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. Circulation 2006;113(7):986-94.
22. Valeur N., Nielsen O.W., McMurray J.J. et al. Anaemia is an independent predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction. Eur J Heart Fail 2006;8(6):577-84.
23. Maggioni A.P., Opasich C., Anand I. et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. J Card Fail 2005;11(2):91-8.
24. Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Беленкова С.В., Иванова Д.А. Возрастные особенности морфофункциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца, состояния почек и качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(3):127-30.
25. Арутюнов Г.П. Патогизиологические процессы в почках у больных ХСН. Журнал Сердечная недостаточность 2008;9(5):234-49.
26. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Волынкина В.М. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(3):118-25.
27. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor prognosis. Circulation 2003;107(2):223-5.
28. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер арх 2004;76(6):39-46.
29. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C. et al. The effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. Circulation 2003;107(2):294-9.
30. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. Kidney Int Suppl 2003;(87):S40-7.
31. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение. Журнал Сердечная недостаточность 2005;6(6):245-50.
32. De Silva R., Nikitin N.P., Witte K.K. et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. Eur Heart J 2006;27(5):569-81.
33. Silverberg D., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2008;10(9):819-823.
34. Androne A., Katz S., Lund L. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. Circulation 2003;107(2):226-9.
35. Westenbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A. et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. Eur Heart J 2007;28(2):166-171.
36. Гончарова Е.В., Говорин А.В., Кузьмин А.Г. Показатели кардиогемодинамики у больных хронической железодефицитной анемией. Журнал Сердечная недостаточность 2007;8(6):289-93.

Поступила 29.01.2010
Принята в печать 30.03.2010