



А.Н. Беловол, П.Г. Кравчун, Н.Г. Рындина, А.Ю. Титова, М.М. Мишина

## ХАРАКТЕР ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Харьковский национальный медицинский университет

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, дефицит железа.

Обследованы 145 больных с хронической сердечной недостаточностью. В основную группу вошли 87 больных с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности. Группу сравнения составляли 58 больных с хронической сердечной недостаточностью без признаков анемии. Анемия легкой степени тяжести на фоне хронической сердечной недостаточности характеризуется наличием функционального железодефицита. Нарастание тяжести анемии ассоциируется с появлением когорты больных с абсолютным дефицитом железа.

### Характер дефіциту заліза у пацієнтів з анемією різного ступеня тяжкості, що розвинулась на фоні хронічної серцевої недостатності

О.М. Біловол, П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна, Г.Ю. Титова, М.М. Мішина

Обстежено 145 хворих на хронічну серцеву недостатність. Основну групу склали 87 хворих з анемією, що розвинулась на фоні хронічної серцевої недостатності. Групу порівняння склали 58 хворих на хронічну серцеву недостатність без ознак анемії. Анемія легкого ступеня тяжкості на фоні хронічної серцевої недостатності характеризується наявністю функціонального залізодефіциту. Наростання тяжкості анемії асоціюється з появою категорії хворих з абсолютним дефіцитом заліза.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, анемія, дефіцит заліза.

### Character of iron deficiency in patients with anemia of different degrees of severity, developed against the background of chronic heart failure

A.N. Belovol, P.G. Kravchun, N.G. Ryndina, A.Yu. Tytova, M.M. Mishina

The study involved 145 patients with chronic heart failure. The study group included 87 anemic patients with chronic heart failure. The comparison group consisted of 58 patients with chronic heart failure without anemia. The presence of 1<sup>st</sup> grade anemia, developed on the background of chronic heart failure, is characterized by the presence of functional iron deficiency. The increasing of anemia severity associated with the appearance of a patients cohort with absolute iron deficiency.

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

Анемия – частый спутник хронической сердечной недостаточности (ХСН). Распространенность анемии нарастает параллельно выраженности сердечной декомпенсации, достигая 50% у пациентов с IV функциональным классом (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [1,9]. Наличие анемии ассоциируется с повышенным риском смертности у пациентов с ХСН. По результатам мета-анализа более 150 тыс. пациентов с ХСН, смертность в группе с анемией была вдвое выше, чем у больных без признаков анемии [4]. Наличие анемии ассоциируется со снижением качества жизни, толерантности к физическим нагрузкам, а также высоким показателем госпитализаций [3].

Многие факторы имеют отношение к формированию анемии у пациентов с ХСН. Рассматривается роль дисфункции почек, гемодилуции, иммуновоспаления, резистентности к эритропоэтину [1, 3]. Важное значение в развитии анемии у больных с проявлениями сердечной декомпенсации уделяется нарушениям метаболизма железа (Fe) [5]. Наличие дефицита Fe рассматривается как неблагоприятный прогностический маркер для пациентов с ХСН.

Железодефицит может быть абсолютным и функциональным. Абсолютный дефицит Fe развивается в результате истощения резервированного Fe. Функциональный железодефицит рассматривается как результат нарушений метаболизма Fe вследствие высокой иммуновоспалительной

активности. Дефицит Fe является достаточно распространенным состоянием среди пациентов с ХСН. По результатам исследования Nanas et al., железодефицит обнаруживается у 73% больных с анемией, которая развилась на фоне ХСН [7]. Несмотря на интерес исследователей к проблеме формирования анемии у лиц с ХСН, дискуссионным остается вопрос характера нарушений метаболизма Fe у пациентов с сердечной декомпенсацией.

Работа выполнена соответственно основного плана научно-исследовательских работ (НИР) Харьковского национального медицинского университета и представляет собой фрагмент темы НИР «Нейрогуморальные эффекты в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с дисфункцией почек и анемическим синдромом» (№ госрегистрации 0111U001395).

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка распространенности и характера железодефицита у пациентов с ХСН в зависимости от степени тяжести анемии на основании изучения уровней коэффициента насыщения трансферрина (КНТ), сывороточного Fe и ферритина.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 145 больных с ХСН II–IV ФК вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), которые находились на лечении в кардиологическом отделении Харьковской городской клинической больницы №27 (средний возраст – 71,42 ±



8,66 лет). В основную группу вошли 87 больных с анемией на фоне ХСН. Группу сравнения составляли 58 больных ХСН без анемии. Из исследования исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, заболеваниями, которые могли бы стать причиной анемии: патологией желудочно-кишечного тракта, онкологическими заболеваниями, кровотечениями, диагностированными накануне или во время госпитализации.

ФК ХСН устанавливали согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Диагноз анемии определяли согласно критериям Медицинского комитета стандартов гематологии (ICST, 1989): снижение концентрации Hb в венозной крови менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин. Степень тяжести анемии оценивали по уровню показателя Hb: анемию легкой степени диагностировали при снижении уровня Hb менее 120 г/л (для женщин) или 130 г/л (для мужчин) до 90 г/л, средней степени тяжести – от 89 г/л до 70 г/л, тяжелой – 69 г/л и менее. Среди пациентов основной группы ХСН II ФК диагностирована у 46 больных, III ФК – 27 пациентов, IV ФК – 14 больных. Анализируя лабораторные показатели, анемия легкой степени определена у 50 больных, средней степени тяжести – у 25, тяжелой – у 12 пациентов основной группы.

Всем больным выполнены клинический и биохимический анализы крови. Пациентам проведены инструментальные исследования: ЭКГ, эхокардиография в доплер-режиме, УЗИ печени и почек, фиброгастродуоденоскопия в случае необходимости. Концентрацию Fe определяли колориметрическим методом с помощью набора реагентов «Liquick Cor-FERRUM» (Cormay, Poland). Концентрацию ферритина определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Ferritin ELISA» (DAI, USA). КНТ определяли как соотношение уровня сывороточного Fe к уровню общей железосвязывающей способности сыворотки. Для диагностики наличия и характера железодефицита использованы критерии, рекомендованные исследованием FAIR-HF [5]. Абсолютный дефицит Fe определяли при уровне ферритина <100 нг/мл, КНТ <20%. Функциональный железодефицит диагностировали при уровне ферритина  $\geq 100$  нг/мл, КНТ <20%. КНТ численно отображает степень заполнения железотранспортных вакансий. Ферритин показывает количество депонированного Fe. Однако уровень ферритина напрямую зависит от выраженности воспалительного процесса. Наличие высоких концентраций провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН подтверждается многими исследованиями, вследствие чего использование одного этого показателя для диагностики нарушений метаболизма Fe у пациентов с проявлениями сердечной декомпенсации не приемлемо [1,2,7]. Использование двух маркеров – КНТ и ферритина – наиболее адекватно отражает состояние обмена Fe у лиц с высокой иммунологической активностью согласно рекомендаций многоцентровых исследований и целесообразно для проведения дифференциальной диагностики между абсолютным и функциональным дефицитом Fe [8].

Статистическую обработку полученных данных прово-

дили с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel». Данные представлены в виде средних величин и ошибки среднего. Статистическую значимость различных средних определяли по критерию F-Фишера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с ХСН наблюдается снижение уровней сывороточного Fe, КНТ параллельно нарастанию тяжести анемии. Исследование уровня ферритина показало достоверное снижение данного показателя пропорционально тяжести анемии, однако уровень ферритина оставался в пределах нормы. Полученные результаты указывают на существование признаков дефицита железа у пациентов ХСН с анемическим синдромом, по-видимому, перераспределительного характера. Результаты представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

#### Уровень коэффициента насыщения трансферрина и ферритина у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия или отсутствия признаков анемии

Показатель, единицы измерения	Группа больных с ХСН и анемией (n=87)	Группа ХСН без анемии (n=58)
Сывороточное железо, мкмоль/л	9,65 $\pm$ 0,49*	19,56 $\pm$ 1,04
Коэффициент насыщения трансферрина, %	18,26 $\pm$ 0,64*	34,4 $\pm$ 2,45
Ферритин, нг/мл	174,2 $\pm$ 18,69	153,6 $\pm$ 18,34

*Примечание:* \* –  $p < 0,01$  при сопоставлении с группой ХСН без признаков анемии. Данные представлены в виде «среднее  $\pm$  ошибка средней».

Следующим этапом исследования был анализ характера дефицита Fe в исследуемой когорте больных. У больных ХСН с анемией легкой степени тяжести обнаружено снижение КНТ <20% у 33 человек (66,7%), у 17 больных (33,3%) исследуемый показатель оставался в пределах нормы. Что касается уровня ферритина, ни один пациент не имел уровень данного показателя <100 нг/мл. То есть, 33,3% пациентов ХСН с анемией легкой степени тяжести не имели нарушений метаболизма Fe, у 66,7% лиц диагностирован функциональный железодефицит. Полученные результаты не противоречат данным мировой специализированной литературы. По результатам исследования Silverberg et al., у более 50% пациентов с анемией на фоне ХСН диагностируется функциональный дефицит Fe [6].

У больных с анемией средней тяжести, развившейся на фоне ХСН, обнаружено снижение КНТ <20% у 23 человек (91,7%), исследуемый показатель оставался в пределах нормы у 2 пациентов (8,3%). При исследовании уровня ферритина обращает внимание нормальный уровень исследуемого показателя у большинства пациентов ХСН с анемией средней тяжести, однако концентрация ферритина <100 нг/мл диагностирована у 9 человек (37,5%). Такие результаты свидетельствуют об отсутствии признаков дефицита Fe у 8,3% пациентов, наличие функционального у 54,2% и абсолютного железодефицита у 37,5% обследованных.



Среди больных ХСН с анемией тяжелой степени не найдено ни одного пациента с уровнем КНТ в пределах нормы. Исследование концентраций ферритина показало наличие 5 лиц (42,9%) с уровнем исследуемого показателя <100 нг/мл, у 7 человек (57,1 %) уровень ферритина был в пределах нормы. То есть, наличие тяжелой анемии у больных с ХСН сопровождалось присутствием функционального железодефицита у 57,1% и абсолютного у 42,9% обследованных.

### ВЫВОДЫ

1. Наличие анемии у больных ХСН характеризуется наличием элементов железодефицита у подавляющего большинства пациентов.

2. Легкая степень тяжести анемии, развившейся на фоне ХСН, ассоциируется с наличием функционального дефицита железа. Нарастание тяжести анемии характеризуется превалированием функционального железодефицита и появлением когорты больных с абсолютным дефицитом Fe.

**Перспективами дальнейших исследований** является изучение нарушений метаболизма Fe у пациентов с ХСН и анемическим синдромом на фоне почечной дисфункции.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией / *Е.Н. Амосова, Л.Л. Сидорова, В.Н. Царалунга [и др.]* // Серце

і судини. – 2011. – №3. – С. 71–80.

2. *Кравчун П.Г.* Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / *П.Г. Кравчун, П.И. Рыначак, Л.А. Лапишина* // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2008. – №2. – С. 117–121.
3. *Anand I.S.* Anemia and chronic heart failure implications and treatment options / *I.S. Anand* // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – №52. – P. 501–511.
4. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis / *H.F. Groenveld, J.L. Januzzi, K. Damman [et al.]* // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – №52. – P. 818–827.
5. *Anker S.D.* Rationale and design of Finject Assessment in patients with chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia / *S.D. Anker, J.J. McMurray, P. Ponikowski* // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – №11. – P. 1084–1091.
6. Iron Repletion in Heart Failure Patients / *D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.]* // *Hypertension.* – 2011. – №57. – P. 381–382.
7. Nanas J.N. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure / *J.N. Nanas, C. Matsouka, D. Karageorgopoulos* // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2006. – №48, Vol. 12. – P. 2485–2489.
8. *Opasich C.* Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of in patients with chronic heart failure / *C. Opasich, M. Cazzola, L. Scelsi* // *Eur. Heart J.* – 2005. – №26. – P. 2232–2237.
9. *Vrtovec B.* Significance of anemia in patients with advanced heart failure receiving long-term mechanical circulatory support / *B. Vrtovec* // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – №11. – P. 1000–1004.

### Сведения об авторах:

Беловол А.Н., академик НАМНУ, д. мед. н., профессор каф. внутренней медицины №1 и клинической фармакологии ХНМУ.

Кравчун П.Г., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии ХНМУ.

Рындина Н.Г., к. мед. н., ассистент каф. внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии ХНМУ.

Титова А.Ю., к. мед. н., доцент каф. внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии ХНМУ.

Мишина М.М., д. мед. н., доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ХНМУ.

Поступила в редакцию 15.10.2012 г.