

Анемия у больных хронической сердечной недостаточностью



доцент, к.мед.н.
Ракитская И.В.



зав. каф., доцент, к.мед.н.
Тарадин Г.Г.



г. Донецк, 17 марта 2023

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Анемия (согласно определению ВОЗ) характеризуется, как состояние с пониженным уровнем гемоглобина (Hb) (<130 г / л у мужчин и <120 г/л у женщин). Учитывая поправки на возраст, наличие беременности, статус курения, возможны другие критерии, согласно которым анемия при хронической сердечной недостаточности (ХСН) диагностируется при снижении Hb \leq 120 г / л у мужчин и Hb \leq 110 г / л у женщин.

Для подтверждения или уточнения причины анемии наряду с измерением уровня Hb, у пациентов с анемией, определяют уровень железа в организме.

Groenveld HF, et al. J Am Coll Cardiol. 2008;52(10):818-27. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.061.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Железодефицит (ЖД) – это состояние при котором отмечается снижение содержание железа в сыворотке крови вследствие отсутствия мобилизации его из депо, а также имеются признаки нарушения поступления железа в ткани, включая эритроциты.

Критерием системного дефицита железа является уровень ферритина в сыворотке крови < 100 мкг/л, а функциональным дефицитом железа определяется уровень ферритина в сыворотке крови $100\text{--}300$ мкг/л с насыщением трансферрина $< 20\%$.

!!! наличие анемии не всегда обусловлено имеющимся ЖД, а последний может существовать и без анемии

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА

- Распространенность анемии среди пациентов с ХСН варьирует от **9** до **69,6** %.
- Впервые возникшая анемия при ХСН по результатам исследований:
 - **SOLVD** (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*) – **9,6** %,
 - **COMET** (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*) – **14,2** %,
 - **ValHeFT** (*Valsartan Heart Failure Trial*) – **16,9**%.
- На распространенность анемии, помимо диагностических критериев, могут влиять дополнительные факторы, к примеру, выраженность декомпенсации ХСН.
- ЖД обнаруживается у 30–50 % пациентов с ХСН и у 70–80 % больных с острой СН

Groenveld HF, et al. J Am Coll Cardiol. **2008**;52(10):818-27.

Ishani A, et al. Journal of the American College of Cardiology. **2005**;45(3):391–399.

Komajda M, et al. Eur Heart J. **2006** Jun;27(12):1440-1446. doi:10.1093/eurheartj/ehl012.

Anand IS, et al. Circulation. **2005**;112(8):1121–1127.

Физиология обмена железа

- ✓ Поступающее в организм человека железо (примерно 1–2 мг в сутки) используется для образования Hb. Дефицит Hb приводит к снижению транспортировки кислорода и клиническим проявлениям анемии.
- ✓ Большое количество железа накапливает печень (в виде ферритина, водорастворимой формы депо железа). В миоцитах железо принимает участие в синтезе миоглобина, который создает кислородный резерв в мышцах и является кофактором для дыхательных и окислительно-восстановительных реакций в митохондриях.
- ✓ С потом и кровопотерями, при слущивании эпителиальных клеток кишечника теряется ежедневно примерно 1–2 мг железа
- ✓ С пищей организм поглощает примерно 1–2 мг железа в сутки, для образования Hb необходимо ежедневно 20–25 мг железа.

Возможные причины железодефицита при ХСН

- ✓ Снижение поступления железа в организм, нарушение всасывания и/или увеличение потребления железа организмом.
- ✓ Дефицит питательных веществ при ХСН связан с уменьшением количества потребляемой пищи, обусловленным дисгевзией, низким содержанием натрия в пищевом рационе, а также дисфункцией отдела гипоталамуса, ответственного за регуляцию аппетита.

Дополнительные причины железодефицита при ХСН

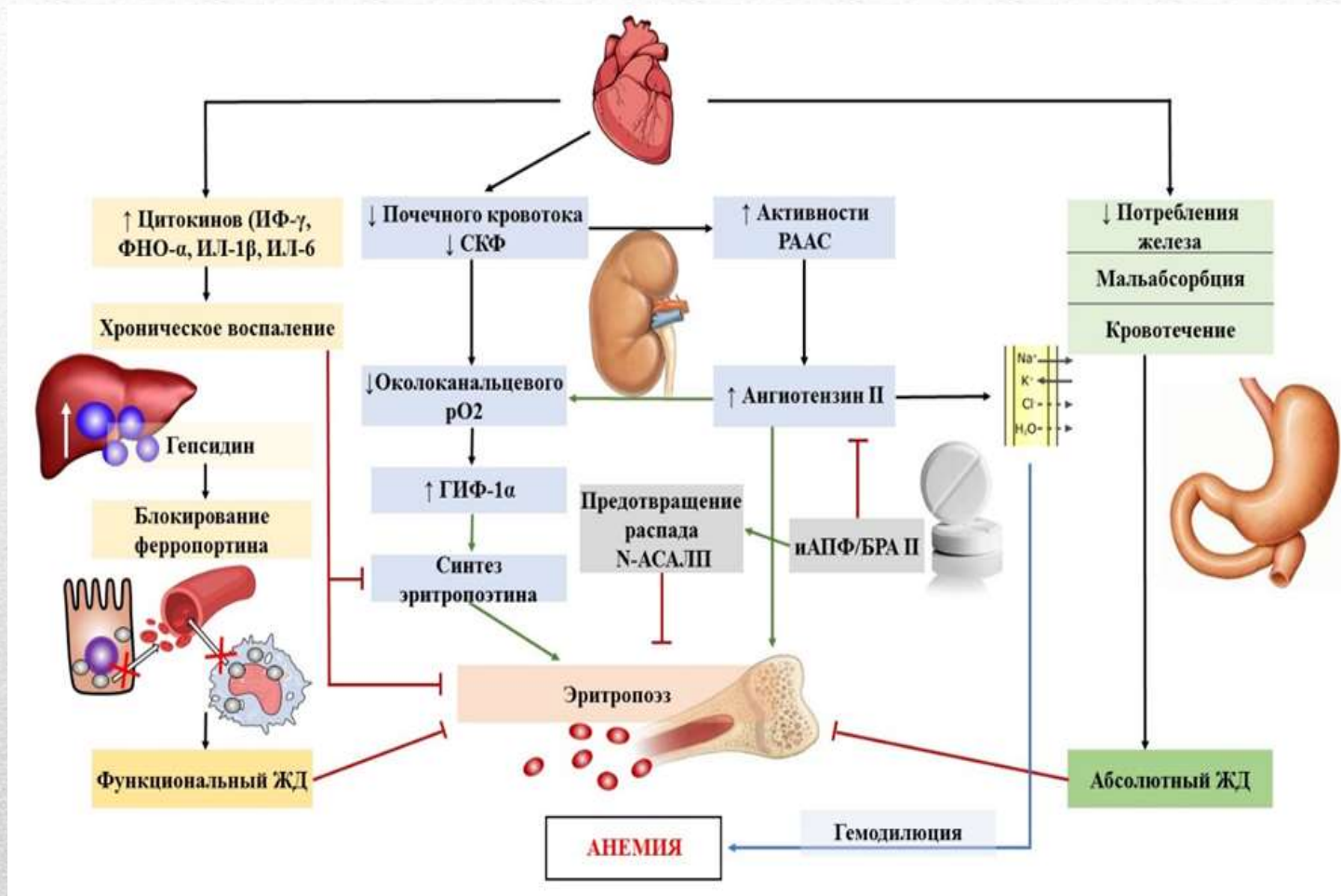
- ✓ Правожелудочковая ХСН может сопровождаться отеком слизистой тонкого кишечника и снижением всасывания железа.
- ✓ Всасывание железа уменьшают препараты, снижающие кислотность (ингибиторы протонной помпы и антагонисты рецепторов гистамина-2).
- ✓ При использовании антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов раздражение слизистой оболочки пищеварительного тракта может приводить к микрокровопотерям из желудочно-кишечного тракта и, соответственно, к анемии и ЖД

Алгоритм обследования больного хронической сердечной недостаточностью на предмет железодефицита/анемии

Примечания: СЖ –
сывороточное железо; КНТ –
коэффициент насыщения
трансферрина; Нв –
гемоглобин, ЖД –
железодефицит; NYHA –
классификация сердечной
недостаточности по New York
Heart Association.

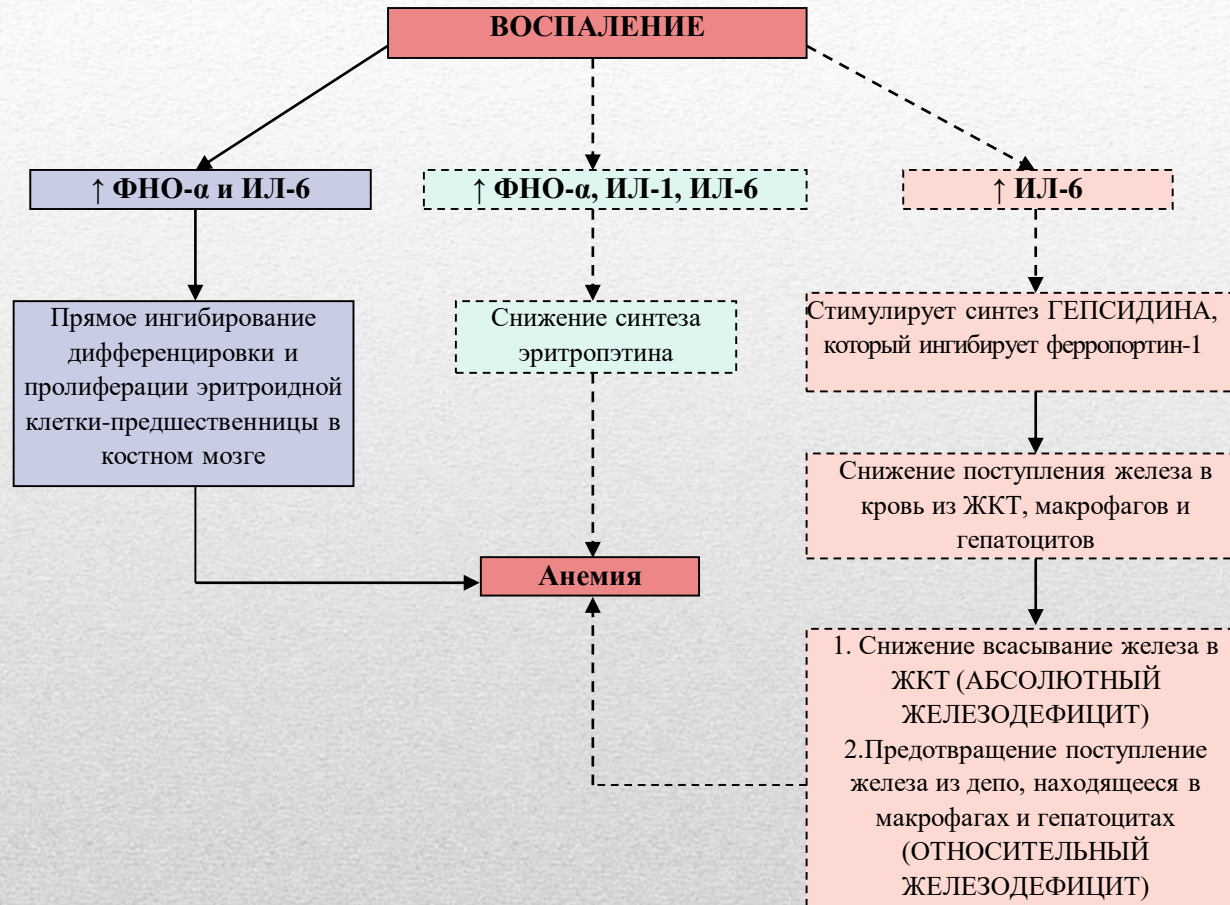


Рисунок 1. Патогенез анемии при хронической сердечной недостаточности.



Примечания: ИФ- γ – интерферон- γ ; ФНО- α – фактор некроза опухолей- α ; ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β ; ИЛ-6 – интерлейкин-6; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЖД – желездефицит; ГИФ-1 α – гипоксия-индуцируемый фактор-1 α ; N-АСАЛП – N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА-П – блокаторы рецепторов ангиотензина-П.

Рисунок 2. Основные механизмы воспаления, участвующие в развитии анемии при хронической сердечной недостаточности.



Примечания: ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Рисунок из Ватутин Н.Т. и др. Кардиология. 2019;59(4S).

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически развитие дефицита железа можно разделить на три отдельные стадии:

1. истощение запасов железа без анемии, характеризующееся сохранением сывороточного железа и уровня гемоглобина.
2. умеренной нормоцитарной нормохромной анемии, которой предшествует снижение сывороточного железа и повышение общей железосвязывающей способности.
3. тяжелая микроцитарная гипохромная анемия, сопровождающаяся характерными клиническими и биологическими особенностями.

Диагноз ЖД подтверждается данными анамнеза и физикального обследования, наличием признаков и симптомов ЖД (например, утомляемость, слабость, анорексия, боль в грудной клетке, головная боль, бледность, ломкость ногтей, отек языка, холодные руки и ноги, др.), лабораторных исследований.

У больных с сердечной недостаточностью наличие анемии считается негативным прогностическим фактором.

В таблице 1 представлена характеристика пациентов с и без анемии, по результатам трех исследований больных с ХСН

Таблица 1. А. Распространенность анемии среди больных сердечной недостаточностью.
Б. Характеристика пациентов с сердечной недостаточностью с анемией и без нее.

A.										
	Total	Anemic								
Tymińska et al. [21]	1394	466 (33.42%)								
McCullough et al. [22]	1763	728 (41.29%)								
Maggioni et al. [23]	7421	828 (11.15%)								

B.										
	Tymińska et al. [21]			McCullough et al. [22]			Maggioni et al. [23]			
	Total	Non-anemic	Anemic	Total	Non-anemic	Anemic	Total	Non-anemic	Anemic	
Number of patients	1394	928	466	1763	1035	728	7421	6593	828	
Men	918 (65.85%)	599 (64.55%)	319 (68.45%)	1283 (72.77%)	847 (81.84%)	436 (59.89%)	5887 (79.33%)	5246 (79.57%)	641 (77.42%)	
Hypertension	959 (68.79%)	629 (67.78%)	330 (70.82%)	1068 (60.58%)	605 (58.45%)	463 (63.60%)	—	—	—	
CKD	293 (21.02%)	161 (17.35%)	132 (28.33%)	—	—	—	—	—	—	
COPD	261 (18.72%)	142 (15.30%)	119 (25.54%)	159 (9.02%)	79 (7.63%)	80 (10.99%)	—	—	—	
NYHA class III/IV	1032 (74.0%)	649 (69.94%)	383 (82.19%)	644 (36.53%)	337 (32.56%)	307 (42.17%)	2698 (36.36%)	2279 (34.57%)	419 (50.60%)	

Примечания: СКД – хроническая болезнь почек, СОРД – хроническая обструктивная болезнь легких

Tymińska A. et al. Am J Cardiol. 2017 Jun 15;119(12):2021-2029. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.035.

McCullough PA. et al. Clin Cardiol. 2013 Oct;36(10):611-20. doi: 10.1002/clc.22181.

Maggioni AP. Et al. J Card Fail. 2005 Mar;11(2):91-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2004.05.004.

Таблица 2. Лабораторные тесты для диагностики железодефицита (1)

(Ватутин Н. Т., и др. Кардиология. 2019;59;4S)

Параметр	Референтный интервал	Абсолютный ЖД без анемии	Абсолютный ЖД с анемией	Функциональный ЖД с и без анемии	Чувств-сть ¹ , %	Спец-сть ¹ , %
Депозит железа в КМ	N	Отсутствие ЭКП и ретикулоэндотелиальных клеток	Отсутствие ЭКП и ретикулоэндотелиальных клеток	Низкое содержание ЭКП и нормальное количество ретикулоэндотелиальных клеток	«Золотой стандарт»	«Золотой стандарт»
Нб, г/л	М: 135-175 Ж: 120-155	N	↓/↓↓	N/↓	Слабая	Слабая
MCV, fL	М: 81-95 Ж: 82-98	N/↓	↓/↓↓	N/↓	Слабая	88,3
Ферритин, мкг/л	М: 24-336 Ж: 11-307	≈20	<15-30	N/↑	35-48	75-100
СЖ, мкмоль/л	М: 8,95-26,86 Ж: 6,27-25,96	↓	↓	↓	Слабая	Слабая
ОЖССК, мкг/л или трансферрин, мкмоль/л	44,77-71,63 25,12-45,23	N	↑	N/↓	Слабая	Слабая

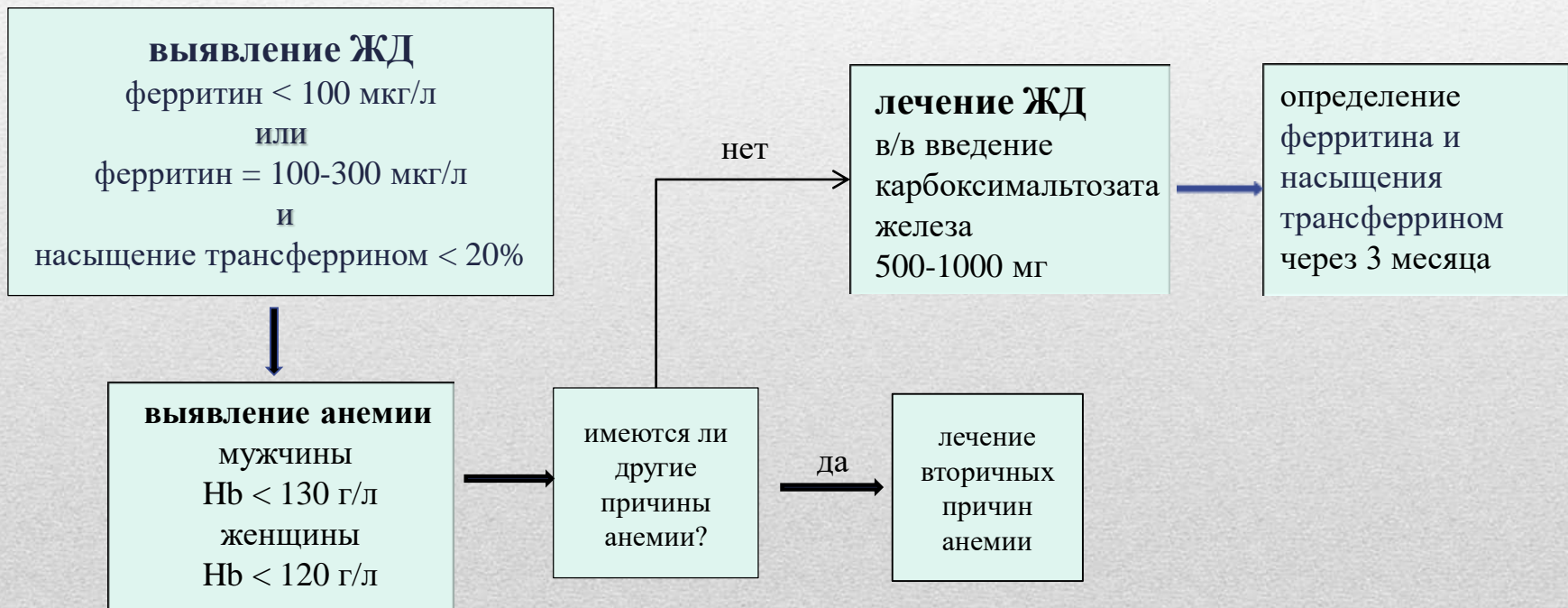
Таблица 2. Лабораторные тесты для диагностики железодефицита (2).

Параметр	Референтный интервал	Абсолютный ЖД без анемии	Абсолютный ЖД с анемией	Функциональный ЖД с и без анемии	Чувств-сть ¹ , %	Спец-сть ¹ , %
КНТ, %	≈15-50	≈30	<15	N/↓	59-88	63-78
РРТ, мг/л	1,8-4,6	↑	↑↑	↓	70-81	59-71
РРТ/ферритин	≤1,03	↑	↑↑	↑	81	83
Гепсидин, нг/мл	М: 29-254 Ж: 17-286	N	↓	↑	50-92,5	85-90
ГЭ/ц, %	<2,5	N/↑	↑	N/↑	64-78	77-78
НвР/ц	≈28-35	N/↓	↓	N/↓	53-78	53-100

Примечания: КМ – костный мозг; ЭКП - эритроидные клетки предшественники; ЖД – железодефицит; MCV – средний объем эритроцитов, в фемтолитрах (fL); СЖ – сывороточное железо; ОЖССК – общая железосвязывающая способность крови, КНТ – коэффициент насыщения трансферрином; РРТ – растворимые рецепторы трансферрина; ГЭ/ц – гипохромные эритроциты; НвР/ц – содержание гемоглобина в ретикулоцитах

ПАРЕНТЕРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

- Коррекция ЖД в общей популяции включает внутривенное или пероральное введение железа.
- В соответствии с рекомендациями ESC 2016 г. пациентам с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса показано парентеральное введение препаратов железа, например карбоксимальтозат железа в/в, из-за неэффективности пероральной терапии.



Алгоритм лечения железодефицита у больных с хронической сердечной недостаточностью

Подсчет однократной дозы карбоксимальтозата железа (500-1000 мг) для коррекции железодефицита.

Суммарная дозировка подсчитывается в зависимости от уровней Hb и массы тела

гемоглобин		вес пациента и дозировка карбоксимальтозата железа		
г/л	ммоль/л	< 35 кг	35-70 кг	≥ 70 кг
< 100	< 6,2	500 мг	1500 мг	2000 мг
100-140	6,2-8,7	500 мг	1000 мг	1500 мг
≥ 140	> 8,7	500 мг	500 мг	1000 мг

Максимальная доза карбоксимальтозата железа в неделю составляет 1000 мг.

Два сеанса введения необходимы в случае, когда пациенту требуется >1000 мг карбоксимальтозата железа.

- **Определение ферритина и насыщения трансферрином** при следующем посещении врача (предпочтительно через 12 недель)
- 500 мг железа в качестве поддерживающей дозы (на 12, 24 и 36 неделе) в случаях, когда ЖД сохраняется

Определение ферритина и насыщения трансферрином 1-2 раза в год или при изменении клинической картины либо в случаях снижения уровня Hb

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Противопоказания к проведению лечения парентеральными препаратами железа:

- ✓ Повышенная чувствительность к действующему веществу, карбоксимальтозату железа или любому из его вспомогательных веществ.
- ✓ Известная серьезная гиперчувствительность к другим препаратам железа для парентерального введения.
- ✓ Анемия, не связанная с дефицитом железа, т.е. другие микроцитарные анемии.
- ✓ Признаки перегрузки железом или нарушения утилизации железа.

Предостережения

- ✓ Используйте с осторожностью у пациентов с острой или хронической инфекцией. У пациентов с продолжающейся бактериемией лечение карбоксимальтозатом железа следует прекратить.
- ✓ Повышенному риску реакции гиперчувствительности подвержены пациенты с известной лекарственной аллергией, в том числе с тяжелой астмой, экземой или другими атопическими аллергиями в анамнезе.
- ✓ Повышенному риску реакции гиперчувствительности на парентеральные комплексы железа подвержены пациенты с иммунными или воспалительными заболеваниями (например, системной красной волчанкой и ревматоидным артритом).
- ✓ Нет клинических доказательств эффективности карбоксимальтозата железа у пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ > 50%) или ФВ ЛЖ > 45%.
- ✓ Карбоксимальтозат железа не оценивали у пациентов с уровнем гемоглобина >15 г/дл.

ПЕРОРАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

- Пероральное железо менее эффективно, чем внутривенное.
- Преимущества пероральной терапии препаратами железа ограничены при снижении всасывания в желудочно-кишечном тракте.
- Исследование **IRONOUT-HF** показало минимальное увеличение запасов железа у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, получавших пероральную терапию препаратами железа. Улучшения переносимости физической нагрузки на фоне указанной терапии зарегистрировано не было.
- Переносимость перорального введения железа у пациентов с ХСН недостаточная, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются в 60% случаев.
- Продолжительность терапии пероральным железом превышает таковую при парентеральном введении (в некоторых случаях > 6 месяцев).

ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

Summary of the American College of Physicians Guideline on Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease

Disease/Condition	Anemia and heart disease
Target Audience	Internists, family physicians, and other clinicians
Target Patient Population	Adult patients with symptomatic CHF (with or without reduced systolic function) or CHD (acute coronary syndrome, postacute coronary syndrome, or a history of MI or angina) and anemia or iron deficiency
Interventions	Red blood cell transfusion, ESAs with or without iron (including erythropoietin and darbepoetin), and intravenous iron
Outcomes	Mortality (all-cause and disease-specific); cardiovascular events (MI, CHF exacerbation, arrhythmia, or cardiac death); exercise tolerance (any metric, most commonly NYHA class, 6-min walk test); quality of life; hospitalization (all-cause and disease-specific); and harms, including hypertension, venous thromboembolic events, and ischemic cerebrovascular events
Benefits of Treatment	Red blood cell transfusion: no benefits shown when comparing liberal to restrictive transfusion ESAs: no benefit Intravenous iron: increased exercise tolerance, improved quality of life
Harms of Treatment	Red blood cell transfusion: adverse events potentially associated with red blood cell transfusions, such as fever, transfusion-related acute lung injury, and congestive heart failure ESAs: hypertension and venous thrombosis Intravenous iron: no harms identified but sparsely reported
<u>Recommendations</u>	<i>Recommendation 1: ACP recommends using a restrictive red blood cell transfusion strategy (trigger hemoglobin threshold of 7–8 g/dL compared with higher hemoglobin levels) in hospitalized patients with coronary heart disease. (Grade: weak recommendation; low-quality evidence)</i> <i>Recommendation 2: ACP recommends against the use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with mild to moderate anemia and congestive heart failure or coronary heart disease. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)</i>

- Переливание эритроцитарной массы рекомендуется под тщательным наблюдением в случаях тяжелой анемии (значение Hb ниже 70 г/л).
- Терапия должна быть строго индивидуализирована с учетом соотношения «затраты-выгода», так как процедура сопряжена с риском и возможными иммунологическими (гемолиз, гипертермия, аллергические реакции, пурпура и др.) и неиммунологическими (гипергидратация, электролитные нарушения, инфекции) осложнениями.

ЭРИТРОПОЭТИН

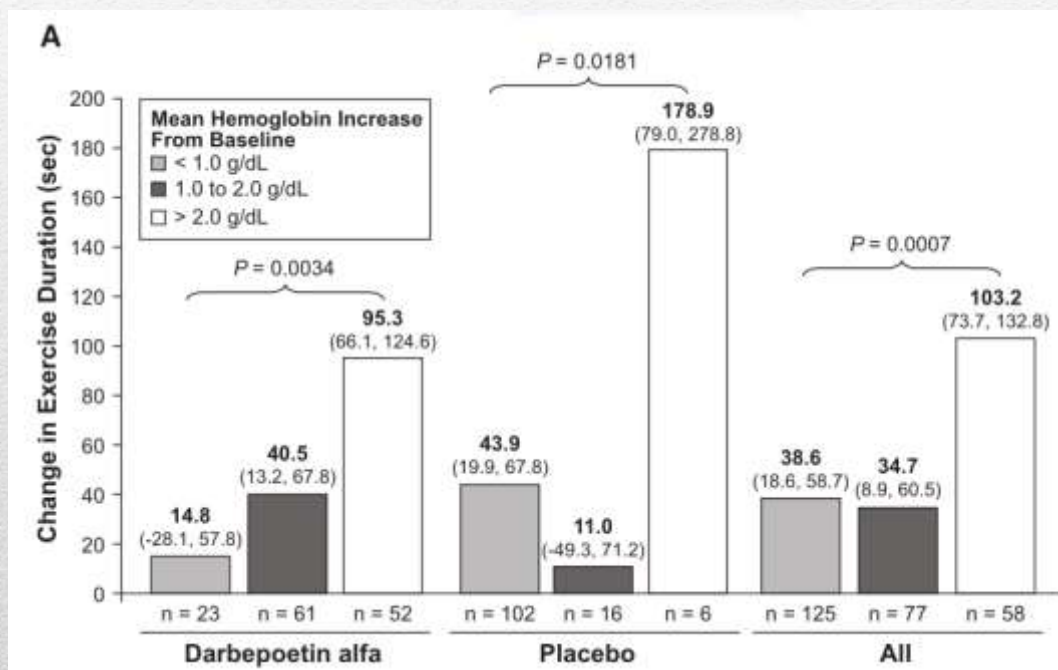
Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина при лечении умеренной анемии, связанной с сердечной недостаточностью, может благотворно влиять на функцию сердца, улучшая функциональный класс по NYHA и ФВ ЛЖ, снижая уровень предсердного натрийуретического пептида и улучшая функцию почек.

Однако рекомбинантный человеческий эритропоэтин обладает неблагоприятными побочными эффектами:

- ✓ способностью увеличивать артериальное давление из-за повышения гематокрита и повреждения микроваскуляризации;
 - ✓ повышенным риском тромбоза глубоких вен благодаря влиянию на вязкость крови;
 - ✓ повышенным риском апластической анемии.
-

Исследование *The Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT)* с изучением влияния терапии анемии в популяции пациентов с сердечной недостаточностью с помощью дарбэпоэтина альфа (эритропоэтин стимулирующий препарат длительного действия) на клинический профиль.

Лечение дарбэпоэтином альфа не привело к улучшению толерантности к физической нагрузке, снижению функционального класса NYHA или качества жизни, по сравнению с плацебо. Однако, наблюдалась тенденция к снижению риска смертности от всех причин или первой госпитализации по поводу СН.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- анемия и ЖД являются одними из наиболее распространенных коморбидных состояний при ХСН;
 - определение анемии, степени ее выраженности базируются на оценке значений уровня Hb, диагностика ЖД требует учета не только уровня сывороточного железа, но и определения концентрации ферритина и коэффициента насыщения трансферрина;
 - считается целесообразным проведение всем больным ХСН обследования на выявление ЖД для обоснованного и адекватного восполнения его нехватки;
 - на сегодняшний день эффективность коррекции анемии и ЖД при ХСН продемонстрирована лишь для внутривенных препаратов железа.
-

**БЛАГОДАРИМ
ЗА ВНИМАНИЕ!**

