

Отдаленные клинико-лабораторные результаты медикаментозной коррекции железодефицита у больных коронарогенной хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей анемией без явных причин потери железа и ее влияние на функциональное состояние больных



Е.Н. Амосова¹, В.Н. Царалунга¹, Н.Н. Сидорова²

¹ Национальный медицинский университет
имени О.О. Богомольца, Киев

² Главный военно-медицинский клинический центр
«Главный военный клинический госпиталь» МО Украины, Киев

Цель работы — оценить отдаленные клинико-лабораторные результаты трехмесячной медикаментозной коррекции железодефицита у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей анемией без явных причин потери железа и ее влияние на функциональное состояние больных.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находился 51 больной старше 50 лет (в среднем 68,1 года \pm 1,5 года) с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза II–IV функционального класса (ФК) по NYHA, в большинстве (78,4 %) — с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $>$ 45 % и железодефицитной анемией. Им проведена трехмесячная терапия пероральным препаратом железа «Актиферрином» в дозе 103,5 мг/сут. Критериями анемии было снижение уровня гемоглобина (Hb) до 130 г/л и больше у мужчин и до 120 г/л и больше у женщин. Дефицит железа диагностировали на основании снижения цветового показателя, эритроцитарных индексов и уровня сывороточного железа. Через 28–36 ($32,8 \pm 0,7$) мес мы связались с больными по телефону и пригласили на повторное обследование 25 (49 %) пациентов, в том числе 16 (64,0 %) женщин и 9 (36 %) мужчин. К началу исследования у 21 (84,0 %) больного была стабильная стенокардия напряжения не более III ФК, у 5 (20,0 %) — постинфарктный кардиосклероз, у 25 (100,0 %) — эссенциальная артериальная гипертензия. Хроническую сердечную недостаточность I стадии отмечали у 5 (20,0 %) пациентов и ПА — у 24 (96,0 %), ФВ ЛЖ $<$ 45 %, по данным эхокардиографии, была у 2 (8,0 %) больных. Обследование включало тест с шестиминутной ходьбой, доплерэхокардиографию с оценкой показателей систолической функции ЛЖ, обмена железа в сыворотке крови, которые определяли исходно, после 3 мес терапии «Актиферрином» и через ($32,8 \pm 0,7$) мес.

Результаты и обсуждение. Сразу после окончания пероральной терапии «Актиферрином» отмечали значительную положительную динамику показателей Hb — с ($97,7 \pm 2,2$) г/л ($75-117$ г/л) до ($128,8 \pm 0,9$) г/л ($123-137$ г/л) ($p < 0,001$), что сопровождалось повышением уровня сывороточного железа с ($6,9 \pm 0,3$) до ($12,9 \pm 0,3$) мкмоль/л ($p < 0,001$) и насыщения

Стаття надійшла до редакції 20 грудня 2012 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України,
д. мед. н., проф., зав. кафедри
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

трансферрина железом с $(8,5 \pm 0,5)$ до $(17,6 \pm 0,6)$ % ($p < 0,001$), а также содержания ферритина — на 37,1 % ($p < 0,01$). Через $(32,8 \pm 0,7)$ мес после окончания ферротерапии зафиксирована отрицательная динамика всех показателей эритроцитарного ростка. Так, концентрация Hb снизилась на 6,3 %, гематокрит — на 4,8 %. При этом показатели Hb, гематокрита, цветовой показатель и средний объем эритроцита сохранились существенно выше исходных (соответственно на 19,0; 19,3; 6,1 и 4,1 %; $p < 0,001$, $p < 0,01$). Снизились и показатели обмена железа: уровень железа сыворотки крови — на 21,7 %, насыщение трансферрина железом — на 24,4 % ($p < 0,001$), а количество ферритина уменьшилось на 29,5 % ($p < 0,05$), что свидетельствует об уменьшении запасов железа в организме и увеличении железодефицита. ФК по NYHA ухудшился у 22 (88,0 %) больных: III ФК — с 4,0 до 48,0 % ($p < 0,001$), и только у 2 (8,0 %) пациентов функциональное состояние соответствовало I ФК. Таким образом, клинический эффект курсовой коррекции железодефицита оказался нестойким. Через $(32,0 \pm 0,7)$ мес дистанция шестиминутной ходьбы уменьшилась на 21,2 % — с $(467,4 \pm 8,5)$ до $(368,2 \pm 16,3)$ м ($p < 0,001$), средние величины конечнодиастолического и конечносистолического объемов вернулись к исходным, а ФВ ЛЖ снизилась по сравнению с данными через 3 мес на 7,3 % ($p > 0,05$).

Выводы. Без поддерживающей терапии препаратами железа внутрь через $(32,8 \pm 0,7)$ мес после окончания трехмесячного приема этих препаратов внутрь у больных хронической сердечной недостаточностью I–IV ФК по NYHA и железодефицитной анемией (Hb 75–117 г/л) уменьшился положительный эффект: уровни Hb и показатели обмена железа сохранились выше исходных (Hb — на 6,3 %, насыщение трансферрина железом — на 24,4 %, ферритин — на 29,5 %). Отрицательная лабораторная динамика сопровождалась ухудшением функционального состояния на один ФК по NYHA у 88 % больных и уменьшением дистанции шестиминутной ходьбы на 38,8 %, но сохранялась на 22,3 % выше исходной.

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

Одним из факторов, существенно влияющих на прогноз и клиническое течение хронической сердечной недостаточности (ХСН), является сопутствующая анемия [2, 3, 16, 22], распространенность которой, по данным крупных проспективных исследований, составляет от 10 до 55 % [12, 15, 17, 19]. Частота анемии растет с увеличением функционального класса (ФК) ХСН, а ее выраженность тесно связана с тяжестью клинических проявлений и риском смерти пациентов [1, 6, 12, 22, 23]. Основными причинами хронической анемии у больных ХСН считают хроническое низкоактивное воспаление, дефицит эритропоэтина, уменьшение депо железа из-за микрокровопотерь [2, 15, 17, 19]. На долю последнего приходится 14–79 % таких случаев [12, 17, 19, 22, 23]. В большинстве исследований оценивали эффективность медикаментозной коррекции анемии у больных ХСН на основании наблюдения небольшого количества (30–62) больных, используя различные препараты эритропоэтина или парентеральных форм препаратов железа [2, 8]. В доступной литературе не найдено работ, оценивающих эффективность коррекции железодефицита у больных ХСН с помощью только пероральных форм препаратов железа (не содержащих дополнительно витамины B₁₂ и фолиевую кислоту) в отдаленные сроки.

Цель работы — оценить отдаленные клинико-лабораторные результаты трехмесячной медикаментозной коррекции железодефицита у больных хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей анемией без явных причин потери железа и ее влияние на функциональное состояние больных.

Материалы и методы

С 1 сентября 2006 г. по 31 декабря 2009 г. мы включили в исследование 51 больного с ХСН коронарного генеза II–IV ФК по NYHA. У большинства (78,4 %) пациентов зарегистрирована фракция

выброса (ФВ) > 45 % с железодефицитной анемией (ЖДА). Во время стационарного и амбулаторного лечения в Главном военно-медицинском клиническом центре «Главный военный клинический госпиталь» МО Украины была проведена трехмесячная терапия пероральным препаратом железа «Актиферрином» (Ratiopharm, Германия), содержащим в одной капсуле 113,8 мг сульфата железа (эквивалентно Fe²⁺ — 34,5 мг), в дозе 3 капсулы в сутки.

Критериями включения были возраст старше 50 лет (в среднем 68,4 года \pm 1,0 год), ХСН IIА–IIБ стадии, по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (1935), обусловленная хронической ишемической болезнью сердца без декомпенсации сердечной недостаточности и с ЖДА без явных причин потери железа. Для диагностики анемии применяли критерии ВОЗ 2001 г. (уровень гемоглобина (Hb) 130 г/л и ниже у мужчин, 120 г/л и ниже у женщин) [5, 7]. Дефицит железа как причину анемии диагностировали на основании признаков гипохромии эритроцитов, микроцитоза (уменьшение среднего объема эритроцита (MCV) < 81 фл) и снижения уровня сывороточного железа < 14,3 мкмоль/л для мужчин и < 10,7 мкмоль/л для женщин [4, 5, 7].

К критериям невключения относились возраст до 50 лет, декомпенсированная ХСН III стадии, стабильная стенокардия IV ФК, острый коронарный синдром давностью менее 2 мес, тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов, в том числе хроническое обструктивное заболевание легких, онкологические заболевания, легочная артериальная гипертензия, заболевания периферических артериальных и венозных сосудов, анемический синдром с очевидным источником кровопотери, другие виды анемий (кроме железодефицитной), снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/(мин · 1,73 м²).

Через 28–36 $(32,8 \pm 0,7)$ мес мы связались с больными по телефону, чтобы уточнить их состояние и пригласить на повторное обследование. За этот период умерли 16 (31,3 %) пациентов вслед-

твие прогрессирующей ХСН, с 5 (9,8 %) пациентами утрачена связь, 5 (9,8 %) отказались принять участие в обследовании. В итоге оценка отдаленных результатов коррекции железодефицита проведена у 25 (49 %) пациентов, в том числе у 16 (64,0 %) женщин и 9 (36 %) мужчин в возрасте $(68,1 \pm 1,5)$ года.

К началу исследования у 21 (84,0 %) больного была стабильная стенокардия напряжения не более III ФК; у 5 (20,0 %) — постинфарктный кардиосклероз, у 25 (100,0 %) — эссенциальная артериальная гипертензия, у 9 (36,0 %) — сахарный диабет 2 типа. ХСН I стадии отмечали у 5 (20,0 %) пациентов, II стадии — у 24 (96,0 %), ФВ ЛЖ < 45 % по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) была у 2 (8,0 %) больных. Давность симптомов ХСН составила в среднем $(6,2 \pm 0,5)$ года. Постоянную форму фибрилляции предсердий наблюдали у 3 (12,0 %) больных, пароксизмальную — у 2 (8,0 %).

Среди сопутствующих заболеваний диспепсию (неатрофическую гастропатию) отмечали в 20 (80,0 %) случаях, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь — в 14 (56,0 %), хронический панкреатит — в 24 (96,0 %) и хронический неуточненный колит — в 18 (72,0 %).

На протяжении $(32,8 \pm 0,7)$ мес пациенты не получали препараты железа, за исключением 5 (20 %), которые самостоятельно однократно принимали в течение 14–21 сут «Активферрин» по 2–3 капсулы в сутки более чем за 6 мес до обследования. Медикаментозная терапия по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и ХСН включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у 25 (100,0 %) больных, β -адреноблокаторы — у 23 (92,0 %), амлодипин — у 8 (32,0 %) пациентов, антагонисты альдостерона — у 3 (12,0 %), сердечные гликозиды — у 3 (12,0 %), ацетилсалициловая кислота — у 21 (84,0 %), а также непрямые антикоагулянты — у 3 (12,0 %) пациентов. Все больные получали петлевые диуретические препараты с различной кратностью в неделю (от 20 до 60 мг фуросемида) с оценкой наличия, выраженности симптомов и признаков лево- и правожелудочковой ХСН и стенокардии, в среднем $(25,6 \pm 3,4)$ мг, а также 100 % пациентов принимали статины.

В предлагаемой работе проанализированы результаты клинического исследования, теста с шестиминутной ходьбой [13], ЭхоКГ и лабораторных методов оценки анемии и железодефицита по сравнению с исходными данными и показателями сразу после окончания трехмесячной терапии препаратами железа. Кроме этого, обследование включало ЭКГ, рутинные лабораторные методы, по показаниям — велоэргометрию, рентгенографию органов грудной полости, эзофагогастродуоденоскопию, ирригоскопию и другие методы для исключения опухолевых заболеваний и других возможных причин анемии.

ЭхоКГ проводили на аппарате Logiq-500 (General Electric, США) датчиками 3,5 и 2,5 МГц в стандартных позициях по общепринятой методике [14]. Анализировали толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), переднезадний размер левого предсердия (ЛП), диаметр правого желудочка (ПЖ), конечнодиастолический (КДО), конечносистолический (КСО) объемы ЛЖ по Simpson (1972), ударный объем (УО) и ФВ. Нормативные величины показателей ЭхоКГ получены при обследовании 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с принимающими участие в исследовании больными с ХСН.

Гематологические показатели включали Hb, гематокрит (Ht), количество эритроцитов, эритроцитарные индексы (среднее количество Hb в эритроците (МСН), среднюю концентрацию Hb в эритроците (МСНС), средний объем эритроцита (MCV)), цветовой показатель (ЦП), СОЭ, которые определяли на автоматическом анализаторе Serono diagnostics (Германия). С помощью световой микроскопии специально окрашенных мазков с использованием красителя крезилового синего фирмы Acros organics (Германия) оценивали также количество ретикулоцитов. На аппарате Cobas Mirl plus фирмы Roshe (Швейцария) определяли содержание в сыворотке крови железа, трансферрина и общую железосвязывающую способность (ОЖСС) сыворотки крови. Процент насыщения трансферрина железом (НТЖ) рассчитывали по формуле [4, 5, 7]:

$$\text{НТЖ} = \frac{\text{железо сыворотки}}{\text{ОЖСС}} \cdot 100 \%$$

Латентную железосвязывающую способность (ЛЖСС) сыворотки крови рассчитывали по формуле [4, 5, 7]:

$$\text{ЛЖСС} = \text{ОЖСС} - \text{железо сыворотки крови}.$$

О состоянии депо железа в тканях судили по уровню ферритина в сыворотке крови, определяемому иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматического анализатора Access (Beckman, США).

Инструментальное и лабораторное исследования выполнены в лабораторном центре Главного военно-медицинского центра «Главный военный клинический госпиталь» МО Украины. Для оценки результатов использовали нормативные величины, применяемые в этой лаборатории.

Этические принципы проведения клинического испытания соблюдены. Все больные дали информированное согласие.

Достоверность различий при сравнении средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента, а при сравнении частоты признака — методом альтернативного варьирования. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За $(32,8 \pm 0,7)$ мес после окончания ферротерапии никто из пациентов не госпитализирован в ургентном порядке по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе декомпенсации ХСН. На время обследования состояние всех больных было клинически и гемодинамически стабильно.

Сразу после окончания пероральной терапии «Актиферрином» отмечали значительную положительную динамику показателей Hb, эритроцитов, Ht, ЦП, МСН, МСНС и МСV (все $p < 0,001$; табл. 1). Улучшились показатели обмена железа — возросли содержание железа сыворотки крови, НТЖ, ОЖСС, ЛЖЖС (все $p < 0,001$; табл. 2), а также уровень ферритина — на 37,1 % ($p < 0,01$; табл. 2). Схожие результаты при четырехнедельной терапии больных ХСН препаратами железа (в течение 10 сут внутривенно, а затем *per os*) получены И.Р. Ким и соавторами [8].

В общем анализе крови через $(32,8 \pm 0,7)$ мес после окончания курса терапии препаратами железа при неизменившемся количестве эритроцитов

отмечали статистически достоверную отрицательную динамику всех показателей эритроцитарного роста, однако ее выраженность была относительно невелика: уровень Hb снизился на 6,3 %, Ht — на 4,8 % (см. табл. 1). При этом уровни Hb, Ht, ЦП и МСV были существенно выше исходных (соответственно на 19,0; 19,3; 6,1 и 4,1 %; $p < 0,001$, $p < 0,01$), несмотря на значительный промежуток времени без приема препаратов железа. Достоверно снизился и обмен железа: уровень железа в сыворотке крови — на 21,7 %, НТЖ — на 24,4 % ($p < 0,001$; см. табл. 2). ЛЖЖС увеличилась на 20,5 % ($p < 0,01$), ОЖСС — на 6,6 %, а количество ферритина снизилось на 29,5 % ($p < 0,05$), что свидетельствует об уменьшении запасов железа в организме и увеличении железodefицита, явная причина которого при обследовании по прошествии $(32,8 \pm 0,7)$ мес (онкопатология, кровопотери, воспалительные процессы, синдром мальабсорбции) не была установлена.

Однако следует отметить сохранение определенного «остаточного эффекта» ферротерапии. Уровень железа в сыворотке крови по сравнению с

Т а б л и ц а 1

Влияние препарата железа на показатели Hb, эритроцитов, Ht у больных ХСН с ЖДА в динамике ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n = 25)	После лечения (n = 25)	Через $(32,8 \pm 0,7)$ мес (n = 25)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	$3,79 \pm 0,09$	$4,42 \pm 0,05^*$	$4,4 \pm 0,04^*$
Гемоглобин, г/л	$97,7 \pm 2,2$ (75–117)	$128,8 \pm 0,9^*$ (123–137)	$120,7 \pm 2,4^{**}$ (90–137)
ЦП, усл. ед.	$0,77 \pm 0,02$	$0,87 \pm 0,01^*$	$0,82 \pm 0,02^{***}$
МСV, мкм ³	$74,8 \pm 3,5$	$87,4 \pm 0,9^*$	$83,4 \pm 1,2^{***}$
МСН, пг	$24,3 \pm 0,7$	$28,3 \pm 0,4^*$	$25,6 \pm 0,5^{\#}$
МСНС, %	$30,8 \pm 0,4$	$33,4 \pm 0,3^*$	$31,7 \pm 0,3^{\#}$
Гематокрит, %	$28,9 \pm 0,6$	$37,6 \pm 0,4^*$	$35,8 \pm 0,4^{**}$

Различия с показателями до лечения статистически значимы: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.
Различия с показателями после лечения статистически значимы: $\# p < 0,001$; $^{**} p < 0,01$.

Т а б л и ц а 2

Влияние препарата железа на сывороточные показатели обмена железа у больных ХСН с ЖДА в динамике ($M \pm m$)

Показатель	Норма	До лечения (n = 25)	После лечения (n = 25)	Через $(32,8 \pm 0,7)$ мес (n = 25)
Железо сыворотки крови, мкмоль/л	М: 14,3–21,5 Ж: 10,7–26,0	$6,9 \pm 0,3$	$12,9 \pm 0,3^*$	$10,1 \pm 0,5^{**}$
ОЖСС, мкмоль/л	44,8–73,0	$83,6 \pm 1,6$	$74,1 \pm 1,4^*$	$79,4 \pm 2,1^{\#}$
ЛЖСС, мкмоль/л	25,0–48,0	$76,6 \pm 1,7$	$61,2 \pm 1,5^*$	$69,3 \pm 2,6^{***}$
Трансферрин, г/л	2,00–2,60	$3,20 \pm 0,05$	$2,90 \pm 0,05^*$	$3,00 \pm 0,10$
Насыщение трансферрина железом, %	М: 20,0–50,0 Ж: 15,0–50,0	$8,5 \pm 0,5$	$17,6 \pm 0,6^*$	$13,3 \pm 0,9^{**}$
Ферритин, мкг/л	М: 23,9–336,2 Ж: 11,0–306,8	$36,1 \pm 4,8$	$57,4 \pm 5,4^{**}$	$40,4 \pm 4,2^{\#}$

Различия с показателями до лечения статистически значимы: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.
Различия с показателями после лечения статистически значимы: $\# p < 0,001$; $^{**} p < 0,05$; $^{***} p < 0,01$.

Т а б л и ц а 3

Влияние препарата железа на клинические проявления ХСН, сидеропении и дистанцию 6-минутной ходьбы у больных ХСН с ЖДА в динамике

Показатель	До лечения (n = 25)	После лечения (n = 25)	Через (32,8 ± 0,7) мес (n = 25)
Одышка			
При умеренной физической нагрузке	4 (16,0 %)	17 (68,0 %)*	14 (56,0 %)*
При незначительной физической нагрузке	20 (80,0 %)	8 (32,0 %)*	11 (44,0 %)**
В состоянии покоя	1 (4,0 %)	0	0
Ночное ортопноэ			
	4 (16,0 %)	0*	0*
ЧСС (M ± m), в 1 мин			
	74,2 ± 0,8	63,0 ± 0,5*	64,70 ± 0,05***
Систолическое артериальное давление (M ± m), мм рт. ст.			
	128,6 ± 1,9	126,0 ± 1,4	125,2 ± 1,3
Диастолическое артериальное давление (M ± m), мм рт. ст.			
	80,6 ± 1,0	81,6 ± 1,0	81,3 ± 0,8
Мышечная слабость			
	25 (100,0 %)	3 (12 %)*	16 (64,0 %)**
Сердцебиение			
	23 (92,0 %)	0*	11(44,0 %)**
Ломкость, расслоение ногтей			
	23 (92,0 %)	0*	10 (40,0 %)**
Ангулярный хейлит			
	11 (44,0 %)	0*	5 (20,0 %)**
Застойные хрипы в легких			
	5 (20,0 %)	1 (4,0 %)	1 (4,0 %)
Периферические отеки			
Нет	2 (8,0 %)	6 (24,0 %)	3 (12,0 %)
Нестойкие	6 (24,0 %)	14 (56,0 %)**	10 (40,0 %)
Стойкие	17 (68,0 %)	5 (20,0 %)*	12 (48,0 %)**

Различия с показателями до лечения статистически значимы: * p < 0,001; ** p < 0,05; *** p < 0,01.

Различия с показателями после лечения статистически значимы: # p < 0,001; ## p < 0,051.

исходным был выше на 31,0 %, НТЖ — на 34,6 % (все p < 0,001), а ЛЖЖС — ниже на 9,5 % (p < 0,05; см. табл. 2).

В целом непосредственным результатом ферротерапии 25 пациентов с исходным уровнем Нв 75—117 г/л была нормализация показателей Нв и сывороточного железа у 19 (76,0 %). Но у 6 (24 %) больных уровень железа в сыворотке крови был снижен при нормальных показателях Нв. Это проявление скрытого железодефицита [4, 5, 7], вероятно, связано с недостаточным восполнением дефицита железа в течение трехмесячной терапии. Через (32,8 ± 0,7) мес после окончания курса лечения количество пациентов с нормальным уровнем сывороточного железа уменьшилось до 6 (24,0 %) и увеличилось до 10 (40 %) количество больных с признаками скрытого железодефицита, что свидетельствует о прогрессирующем снижении содержания железа в организме за исследуемый период без явных причин его потери. Дефицит железа развился у 10 (40 %) больных.

При анализе динамики выраженности симптомов и клинических признаков ХСН обращала на себя внимание высокая клиническая эффективность коррекции железодефицита сразу после трехмесячного лечения в отношении таких симптомов, как одышка, сердцебиение, мышечная слабость, что, безусловно, в определенной мере могло

быть обусловлено открытым характером исследования. У больных без ХСН их принято относить за счет сидеропении, однако у наших пациентов, вероятно, они имеют смешанное происхождение. В то же время значительное уменьшение частоты ломкости, расслоения ногтей и ангулярного хейлита (все p < 0,001; табл. 3), очевидно, обусловлено коррекцией ЖДА. Аналогичные данные относительно уменьшения одышки у больных с ХСН и анемией сразу после окончания ферротерапии получены А.С. Панферовым и соавторами [10].

В отдаленные сроки после лечения «Актиферрином» выраженность одышки существенно не изменилась, но была меньшей, чем до лечения, а частота сердцебиения, хотя и уменьшилась, но не достигла исходных показателей (p < 0,001; см. табл. 3). Что касается клинических признаков ХСН, то так как протоколом исследования не предусматривалось включение больных с тяжелой ХСН, оценивать отдаленный клинический эффект коррекции ЖДА сложно. Так, сохранение уменьшения частоты сокращений сердца на 9,1 %, отмеченное через 3 мес и в поздние сроки, могло иметь случайный характер и быть связанным с дозами медикаментов. Это же касается и распределения больных по выраженности периферических отеков (см. табл. 3).

У 11 (44 %) больных сразу после лечения препаратами железа улучшилось функциональное состояние на один ФК по NYHA, у 10 (40,0 %) оно стало соответствовать I ФК, тогда как на время включения в исследование таких больных не было ($p < 0,001$). Функциональное состояние не изменилось у 14 (56,0 %) больных, а случаев его ухудшения не отмечено вообще. В отдаленные сроки после медикаментозной коррекции железодефицита функциональное состояние ухудшилось на один ФК по NYHA у большинства больных — у 22 (88,0 %). Количество пациентов с II ФК существенно не изменилось, составив через 3 мес 14 (56,0 %), а через $(32,8 \pm 0,7)$ мес — 11 (44,0 %). Заметно больше стало пациентов с III ФК — с 1 (4,0 %) до 12 (48,0 %) ($p < 0,001$), и только у 2 (8,0 %) оно соответствовало I ФК. Таким образом, клинический эффект курсовой коррекции железодефицита оказался нестойким.

Для более точной косвенной оценки динамики функционального состояния больных ХСН мы, как и многие другие исследователи [8, 15, 17], использовали пробу с шестиминутной ходьбой. Как показали данные, непосредственным результатом терапии препаратами железа было значительное (на 38,8 %) увеличение этой дистанции — с $(286,0 \pm 10,5)$ до $(467,4 \pm 8,5)$ м ($p < 0,001$). В нескольких исследованиях также отмечено положительное влияние коррекции железодефицита в ближайшие сроки [8, 15, 17, 18]. Однако в большинстве из них [15, 17] железо вводили внутривенно. Через $(32,0 \pm 0,7)$ мес толерантность к физической нагрузке у больных снизилась до $(368,2 \pm 16,3)$, то есть на 21,2 % ($p < 0,001$). Следует отметить, однако, что она не вернулась к исходному уровню и сохранилась выше на 22,3 % ($p < 0,001$), что свидетельствует об определенном «остаточном эффекте» однократной коррекции железодефицита. Это соответствует сохранению к этому периоду более высоких по

сравнению с исходными показателей Hb и сывороточного железа ($p < 0,001$; см. табл. 1, 2).

Динамика основных показателей морфофункционального состояния сердца у больных ХСН с ЖДА приведена в табл. 4.

Исходно у большинства больных (23, или 92,0 %) ФВ была выше 45 %. Однако по сравнению со здоровыми отмечали умеренное, но статистически достоверное увеличение КДО ЛЖ (на 27,3 %; $p < 0,001$) и КСО ЛЖ (на 34,2 %; $p < 0,05$), размера ПЖ (на 24,4 %; $p < 0,001$). Это сопровождалось умеренным увеличением толщины ЗСЛЖ на 12,1 % ($p < 0,05$) и размера ЛП на 23,2 % ($p < 0,001$).

Коррекция железодефицита с помощью препаратов железа ассоциировалась в ранние сроки с уменьшением КДО и КСО (на 21,6 и 30,0 %; $p < 0,05$) без существенных изменений других показателей. Неслучайность этого факта требует уточнения в более репрезентативном исследовании, а возможным объяснением может служить влияние потенциально обратимой миокардиодистрофии, обусловленной анемией [18, 20, 24]. В отдаленные сроки после лечения препаратами железа средние величины КДО и КСО вернулись к исходным, а ФВ ЛЖ снизилась по сравнению с данными через 3 мес на 7,3 % ($p > 0,05$), что сопровождалось отрицательной динамикой железодефицита в крови (см. табл. 1, 2). Эти данные свидетельствуют в пользу предположения о способности железодефицитной анемии усугублять дисфункцию миокарда у больных коронарогенной ХСН. Подобных данных о влиянии коррекции железодефицита с помощью пероральной монотерапии препаратами железа в ранние и поздние сроки после курсового приема у больных ХСН в литературе мы не нашли.

В целом заметный сразу после окончания 3 мес терапии положительный клинический эффект пероральных препаратов железа без поддерживающей терапии по истечении $(32,8 \pm 0,7)$ мес значи-

Т а б л и ц а 4

Основные показатели гемодинамики морфофункционального состояния сердца у больных с ХСН и ЖДА в динамике

Показатель	Здоровые (n = 25)	До лечения (n = 25)	После лечения (n = 25)	Через $(32,8 \pm 0,7)$ мес (n = 25)
КДО ЛЖ (M ± m), мл	114,0 ± 2,4	156,9 ± 12,9*	123,1 ± 6,8*	137,9 ± 9,8
КСО ЛЖ (M ± m), мл	48,5 ± 3,3	73,7 ± 9,1**	51,5 ± 4,7#	63,4 ± 6,1
ФВ ЛЖ (M ± m), %	58,5 ± 1,8	55,9 ± 2,4	60,1 ± 1,9	55,6 ± 1,6*
ФВ ЛЖ ≤ 45 %	0	2 (8,0 %)	2 (8,0 %)	3 (12,0 %)
ФВ ЛЖ > 45 %	25 (100,0 %)	23 (92,0 %)	23 (92,0 %)	22 (88,0 %)
Толщина ЗСЛЖ (M ± m), см	0,94 ± 0,04	1,07 ± 0,03**	1,08 ± 0,03	1,13 ± 0,00
ЛП (M ± m), см	3,02 ± 0,08	3,93 ± 0,10*	3,67 ± 0,10	3,70 ± 0,10
ПЖ (M ± m), см	2,04 ± 0,10	2,70 ± 0,06*	2,60 ± 0,05	2,62 ± 0,05

Различия с показателями здоровых статистически значимы: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

Различия с показателями до лечения статистически значимы: # $p < 0,05$.

Различия с показателями после лечения статистически значимы: & $p < 0,05$.

тельно уменьшился. Однако толерантность к физической нагрузке, по данным пробы с шестиминутной ходьбой, хотя и снизилась на 21,2 %, но была на 22,3 % выше исходного уровня. Полностью нивелировались и весьма скромная ранняя положительная динамика КДО ЛЖ, и показатели его систолической функции, по данным ЭхоКГ. Это ассоциировалось с отрицательной динамикой лабораторных показателей красной крови, содержания железа в крови, уменьшением количества больных с нормализацией уровней как Hb (с 96,0 до 56,0 %; $p < 0,001$), так и сывороточного железа (с 76,0 до 24,0 %; $p < 0,001$).

Результаты нашего исследования указывают на целесообразность включения в программу амбулаторного ведения больных ХСН систематического контроля показателей общего анализа крови и содержания железа в крови после успешной коррекции железодефицита с помощью трехмесячной терапии препаратами железа внутрь. Этот контроль необходим для своевременного проведения поддерживающей терапии, открывающей возможность стойкого улучшения качества жизни таких больных простым, доступным и безопасным способом. Существенным ограничением настоя-

щей работы является участие небольшого количества больных.

Выводы

Хотя без поддерживающей терапии препаратами железа внутрь через $(32,8 \pm 0,7)$ мес после трехмесячного приема препаратов железа внутрь у больных хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по NYHA с железодефицитной анемией (уровень гемоглобина на 75–117 г/л) непосредственный положительный эффект существенно уменьшился, уровни гемоглобина и показатели обмена железа сохранились выше исходных (гемоглобин — на 6,3 %, насыщение трансферрина железом — на 24,4 %, ферритин — на 29,5 %).

В отдаленные сроки (через 32,8 мес $\pm 0,7$ мес) после прекращения терапии железом отрицательная лабораторная динамика сопровождалась ухудшением функционального состояния на один функциональный класс по NYHA у 88 % больных, уменьшением дистанции шестиминутной ходьбы на 38,8 %, которая, однако, сохранялась на 22,3 % больше исходного уровня.

Литература

1. Александрия Я.Г., Казанцева Т.А., Монсеев В.С. Анемия при хронических заболеваниях: фактор сердечно-сосудистого риска при хронической сердечной недостаточности и нефропатиях // *Клин. фармакол. и терап.*— 2007.— № 16 (4).— С. 10–14.
2. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность.*— 2003.— Т. 4, № 5.— С. 224–228.
3. Ватутин Н.Т. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Укр. кардіол. журн.*— 2004.— № 3.— С. 113–116.
4. Видиборець С.В. Клінічна класифікація залізодефіцитної анемії // *Лікарська справа.*— 2001.— № 5.— С. 19–24.
5. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии.— К.: Логос, 2004.— С. 34–65.
6. Дядык А.И., Багриий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике.— Донецк: КП «Регион», 2005.— С. 404–407.
7. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: диагностика и лечение: Метод. реком.— М.: Медпрактика, 2005.— С. 3–28.
8. Ким И.Р., Мельник М.В., Ретивых О.Н., Шилов А.М. Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности // *Рац. фармакотер. в кардиол.*— 2007.— № 1.— С. 9–14.
9. Ларина В.Н., Барг Б.Я., Ларин В.Г. Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью // *Рац. фармакотер. в кардиол.*— 2010.— № 6.— С. 311–317.
10. Напалков Д.Ф., Панферов Ф.С., Головенко Е.Н. и др. Особенности обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность.*— 2009.— № 6.— С. 65–68.
11. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Ускач Т.М., Кочетов А.Г. Анемия и хроническая сердечная недостаточность // *Кардиол.*— 2004.— Т. 44, № 7.— С. 73–76.
12. Bolger A.P., Doehner W., Sharma R. Anaemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance // *Circulation.*— 2002.— Vol. 106.— P. 57–59.
13. Engright P.L. The six-minute walk test // *Respir Care.*— 2003.— Vol. 48.— P. 783–785.
14. Feigenbaum H. Echocardiography // *Heart Disease.*— 5th edition / Ed. by E. Braunwald.— Philadelphia, 1997.— P. 53–55.
15. Grzeslo A., Jankowska E., Witkowski T. et al. Iron deficiency frequently occurs in heart failure and predicts exercise intolerance // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 167–169.
16. Herrera-Garza E.H., Stetson S.J., Cubillos-Garzon A. et al. Tumor necrosis factor. A mediator of disease progression in the failing human heart // *Chest.*— 1999.— Vol. 115.— P. 170–172.
17. Kalra P.R., Bolger A.P., Sharma R. et al. The relationship between hemoglobin and exercise capacity in patients with stable chronic heart failure // *Circulation.*— 2002.— Vol. 106.— P. 2817.
18. Kazory A., Ross E.A. Anemia: the Point of Convergence or Divergence for Kidney Disease and Heart Failure? // *JACC.*— 2009.— Vol. 36.— P. 2436–2448.
19. McMurray J.J., Stewart J. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure // *Heart.*— 2000.— Vol. 125.— P. 96–101.
20. Means R.T. Advances in the anemia of chronic disease // *Int. J. Hematol.*— 1999.— Vol. 70.— P. 7–12.
21. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C. et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure // *Circulation.*— 2003.— Vol. 107.— P. 294–299.
22. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // *JACC.*— 2000.— Vol. 35.— P. 37–44.
23. Wilson Tang W.H., Miller H., Partin M. et al. Anemia in ambulatory patients with chronic heart failure: a single-center clinical experience derived from electronic medical records // *JACC.*— 2003.— Vol. 141.— P. 65–68.
24. Wexler D., Silverberg D., Sheps D. et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure // *Int. J. Cardiol.*— 2004.— Vol. 96.— P. 79–87.

Віддалені клініко-лабораторні наслідки медикаментозної корекції залізодефіциту у хворих на коронарогенну хронічну серцеву недостатність із супутньою анемією без явних причин втрати заліза та її вплив на функціональний стан хворих

К.М. Амосова, В.М. Царалунга, М.М. Сидорова

Мета роботи — оцінити віддалені клініко-лабораторні наслідки тримісячної медикаментозної корекції залізодефіциту у хворих на хронічну серцеву недостатність коронарного генезу із супутньою анемією без явних причин втрати заліза та її вплив на функціональний стан хворих.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням перебував 51 хворий віком понад 50 років (у середньому 68,1 року \pm 1,5 року) з хронічною серцевою недостатністю коронарогенного генезу II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, у більшості (78,4 %) — із фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) $>$ 45 % та залізодефіцитною анемією. Їм проведено трьохмісячну терапію пероральним препаратом заліза «Актиферином» у дозі 103,5 мг/добу. Критеріями анемії було зниження рівня гемоглобіну (Hb) до 130 г/л і більше у чоловіків і 120 г/л і більше у жінок. Дефіцит заліза діагностували на підставі зниження кольорового показника, еритроцитарних індексів і рівня сироваткового заліза. Через 28–36 (32,8 \pm 0,7) міс ми зв'язалися з хворими по телефону і запросили на повторне обстеження 25 (49 %) пацієнтів, у тому числі 16 (64,0 %) жінок і 9 (36 %) чоловіків. До початку дослідження у 21 (84,0 %) хворого була стабільна стенокардія напруження не більше III ФК, у 5 (20,0 %) — післяінфарктний кардіосклероз, у 25 (100,0 %) — есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічну серцеву недостатність I стадії спостерігали у 5 (20,0 %) пацієнтів і ІА — у 24 (96,0 %), ФВ ЛШ $<$ 45 %, за даними ехокардіографії, була у 2 (8,0 %) хворих. Обстеження передбачало тест із шестихвилинною ходьбою, доплерехокардіографію з оцінкою показників систолічної функції ЛШ, обміну заліза в сироватці крові, які визначали початково, після 3 міс терапії «Актиферином» і через (32,8 \pm 0,7) міс.

Результати та обговорення. Одразу після закінчення пероральної терапії «Актиферином» спостерігали значну позитивну динаміку показників Hb — з (97,7 \pm 2,2) г/л (75–117 г/л) до (128,8 \pm 0,9) г/л (123–137 г/л) ($p <$ 0,001), що супроводжувалося підвищенням рівня сироваткового заліза з (6,9 \pm 0,3) до (12,9 \pm 0,3) мкмоль/л ($p <$ 0,001) і насиченням трансферину залізом з (8,5 \pm 0,5) до (17,6 \pm 0,6) % ($p <$ 0,001), а також вмісту феритину — на 37,1 % ($p <$ 0,01). Через (32,8 \pm 0,7) міс після закінчення феротерапії спостерігали негативну динаміку всіх показників еритроцитарного паростка. Так, концентрація Hb знизилася на 6,3 %, Ht — на 4,8 %. При цьому показники Hb, Ht, кольоровий показник і середній об'єм еритроцита зберігалися істотно вищими від початкових (відповідно на 19,0; 19,3; 6,1 і 4,1 %; $p <$ 0,001, $p <$ 0,01). Знизилися і показники обміну заліза: рівень заліза в сироватці крові — на 21,7 %, насичення трансферину залізом — на 24,4 % ($p <$ 0,001), а кількість феритину зменшилася на 29,5 % ($p <$ 0,05), що свідчить про зниження запасів заліза в організмі і збільшення залізодефіциту. ФК за NYHA погіршився у 22 (88,0 %) хворих: III ФК — від 4,0 до 48,0 % пацієнтів ($p <$ 0,001), і тільки у 2 (8,0 %) осіб функціональний стан відповідав I ФК. Таким чином, клінічний ефект курсової корекції залізодефіциту виявився нестійким. Через (32,0 \pm 0,7) міс дистанція шестихвилинної ходьби зменшилася на 21,2 % — з (467,4 \pm 8,5) до (368,2 \pm 16,3) м ($p <$ 0,001), середні величини кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного об'ємів повернулися до початкових, а ФВ ЛШ знизилася порівняно з даними через 3 міс на 7,3 % ($p >$ 0,05).

Висновки. Без підтримувальної терапії препаратами заліза через (32,8 \pm 0,7) міс після закінчення тримісячного прийому цих препаратів всередину у хворих із хронічною серцевою недостатністю II–IV ФК за NYHA та залізодефіцитною анемією (Hb 75–117 г/л) зменшився позитивний ефект: рівень Hb і показники обміну заліза збереглися вищими від початкових (Hb — на 6,3 %, насичення трансферину залізом — на 24,4 %, феритин — на 29,5 %). Негативна лабораторна динаміка супроводжувалася погіршенням функціонального стану на один ФК NYHA у 88 % хворих і зменшенням дистанції шестихвилинної ходьби на 38,8 %, але зберігалася на 22,3 % вищою від початкової.

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

Long-term clinical and laboratory effects of drug correction of iron deficiency in patients with coronary chronic heart failure and concomitant anemia without obvious causes of iron loss and its effect on the functional status of patients

Ye.N. Amosova, V.N. Tsaralunga, N.N. Sidorova

The purpose – to assess the long-term clinical and laboratory effects of a three-month drug correction of iron deficiency in patients with chronic heart failure of coronary origin and concomitant anemia without obvious causes of iron loss and its effect on the functional status of patients.

Materials and methods. We observed 51 patients over 50 years old (mean age 68.1 years \pm 1.5 years) with chronic heart failure of coronary genesis of II–IV functional class (FC) by NYHA, the majority (78.4 %) of them had ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) $>$ 45 % and iron deficiency anemia. They underwent a three-month therapy with an oral iron preparation *Actiferin* in the dose of 103.5 mg/day. The criterion for anemia was lowering of the hemoglobin (Hb) level to 130 g/l or more in men and 120 g/l or more in women. Iron deficiency was diagnosed on the basis of reduction of color index, erythrocyte indices and serum iron

level. In 28–36 (32.8 ± 0.7) months we contacted the patients by telephone and invited to a re-examination 25 (49 %) of them, including 16 (64.0 %) women and 9 (36 %) men. Prior to the study 21 (84.0 %) patients had stable angina pectoris not higher than III FC, 5 patients (20.0 %) had postinfarction cardiosclerosis, 25 patients (100.0 %) had essential hypertension. Chronic heart failure of the I stage was observed in 5 (20.0 %) patients and that of the IIA stage – in 24 (96.0 %). According to echocardiography, LV EF < 45 % was registered in 2 (8.0 %) patients. The survey involved a test of six minutes' walk, Doppler echocardiography with assessment of systolic function of LV and iron metabolism in blood serum which were determined at baseline, after 3 months of therapy with *Actiferin* and in (32.8 ± 0.7) months.

Results and discussion. Immediately after the oral therapy with *Actiferin* we observed a significant positive dynamics of indicators of Hb – from (97.7 ± 2.2) g/l (75–117 g/l) to (128.8 ± 0.9) g/l (123–137 g/l) ($p < 0.001$), which was accompanied by an increase in serum iron from (6.9 ± 0.3) to (12.9 ± 0.3) mmol/l ($p < 0.001$) and transferrin saturation with iron from (8.5 ± 0.5) to (17.6 ± 0.6) % ($p < 0.001$) and ferritin content – by 37.1 % ($p < 0.01$). In (32.8 ± 0.7) months after the ferrotherapy we observed a negative dynamics of all indicators of erythrocyte stem. Thus, the concentration of Hb decreased by 6.3 %, Ht – by 4.8 %. Indices of Hb, Nt, color index and average volume of erythrocyte remained significantly higher than the initial values (by 19.0; 19.3; 6.1 and 4.1 %, respectively, $p < 0.001$, $p < 0.01$). Indicators of iron metabolism also reduced: iron levels in blood serum – by 21.7 %, transferrin saturation – by 24.4 % ($p < 0.001$) and the amount of ferritin decreased by 29.5 % ($p < 0.05$), which indicates a decrease in body iron stores and increase of iron deficiency. FC by NYHA worsened in 22 (88.0 %) patients: III FC – from 4.0 to 48.0 % of patients ($p < 0.001$), and only in 2 (8.0 %) patients the functional status suited I FC. Thus, the clinical effect of exchange rate correction of iron deficiency was fragile. In (32.0 ± 0.7) months, the six minutes' walk distance decreased by 21.2 % – from (467.4 ± 8.5) to (368.2 ± 16.3) m ($p < 0.001$), average values of end-diastolic and end-systolic volumes were back to original ones, and EF of LV decreased by 7.3 % ($p > 0.05$) as compared to the data 3 months later.

Conclusions. Without maintenance therapy with iron preparations in (32.8 ± 0.7) months after the end of three-months' administration of these drugs orally, the patients with chronic heart failure of II–IV FC by NYHA and iron deficiency anemia (Hb 75–117 g/l) manifested the decrease of positive effect: the level of Hb and iron metabolism indices remained higher than the initial ones (Hb – by 6.3 %, transferrin saturation – by 24.4 %, ferritin – by 29.5 %). Negative laboratory dynamics was accompanied by the deterioration of the functional state to one FC by NYHA in 88 % of patients and the decrease in six-minutes' walk distance by 38.8 %, yet it remained 22.3 % higher than the initial one.

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