

М. С. Хруцкая

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Изложены патогенетические механизмы анемий различного генеза у пациентов с ХСН: анемии хронического заболевания (АХЗ), железо-дефицитной анемии (ЖДА), В-12 дефицитной и фолиево-дефицитной. Рассмотрены патофизиологические факторы, участвующие в развитии АХЗ: влияние провоспалительных цитокинов, воздействие гепсидина, низкая продукция эритропоэтина, ингибция эритропоэза, укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Представлены и другие этиопатогенетические факторы анемий у пациентов с ХСН: дефицит железа/витаминов, гемодилуция, ишемическое повреждение костного мозга, снижение высвобождения железа из ретикулоэндотелиальной системы. Представлены: алгоритм обследования пациентов, диагностические критерии анемий различного генеза, влияние анемии на течение ХСН и прогноз, лечебная тактика.

Ключевые слова: анемия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

M. S. Khrutskaya

CLINICAL PATHOGENIC ASPECTS OF ANEMIA SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Pathogenic mechanisms of various origin anemia in CHF patients have been described. Investigation procedure, diagnostic criteria, the effect of anemia to CHF progress and medical prognosis are presented. The issues of differential diagnostics of various origin anemia in CHF and medical management are discussed.

Key words: anemia, chronic heart failure (CHF).

Анемический синдром (АС) не является редкостью в повседневной практике врача и занимает ведущее место в реестре перечней 38 самых распространенных заболеваний. У пожилых лиц старше 85 лет анемия ассоциируется с двукратным риском смертности [5]. Анемия является независимым фактором риска неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Структура АС у пациентов с ХСН: 40–68% – анемия хронического заболевания, 15–20% – железодефицитная анемия (ЖДА), 4–9% V_{12} – дефицитная анемия [4]. Характерной чертой АХЗ является сочетание пониженного уровня железа (Fe) сыворотки с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе. Патогенез АХЗ чрезвычайно сложен и недостаточно изучен. Одним из основных патогенетических механизмов АХЗ является перераспределение железа в клетке макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных заболеваниях. Рассматриваются следующие патофизиологические факторы, участвующие в развитии АХЗ [5]:

- влияние провоспалительных цитокинов;
- воздействие гепсидина;
- низкая продукция эритропоэтина;
- ингибция эритропоэза;
- укорочение продолжительности жизни эритроцитов.

Активация иммунной системы при воспалительных заболеваниях антигенными факторами индуцирует

синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 альфа (ИЛ-1 α), интерлейкин – 1 бета (ИЛ-1 β), интерлейкин – 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- α), интерферонов). ИЛ-6 является основным индуктором синтеза гепсидина в печени, являющегося универсальным, гуморальным регулятором метаболизма железа. Гепсидин блокирует рецепторы ферропортина (трансмембранного белка, транспортирующего железо, адсорбированное эритроцитами). Таким образом, нарушается экспорт железа из клеток в кровь, развивается гипоферремия, нарушается эритропоэз в костном мозге.

В норме ежедневно около 20 мг железа поступает в плазму крови, связывается с трансферрином и большая часть его доставляется эритроидным клеткам костного мозга для синтеза гемоглобина. Так как всасывание железа и мобилизация его из депо нарушены, а клетки в костном мозге продолжают расходовать железо на свои нужды, то плазменный пул железа быстро истощается, вызывая гипоферремию. При продолжительной гипоферремии развивается железодефицитный эритропоэз, одной из характеристик которого является повышение концентрации протопорфирина в эритроцитах. Изменение метаболизма железа может происходить в результате увеличения фагоцитарной активности макрофагов. Происходит это под влиянием ИЛ-1 α , который, воздействуя на нейтрофилы, приводит к высвобождению из них лактоферрина, связывающего свободное железо и быстродоставляющего его макрофагам. Ряд цито-

кинов (ИЛ-1 α), ФНО- α , трансформирующий фактор роста – бета (ТФР- β) подавляют экспрессию гена эритропоэтина (ЭПО) в клетках почек и печени, в результате чего при АХЗ отмечается неадекватно низкая продукция ЭПО. В экспериментальных исследованиях показано, что эритроидные предшественники при АХЗ обнаруживают резистентность к пролиферативному действию ЭПО. Ингибиторный эффект провоспалительных цитокинов на эритропоэз не ограничивается их действием на продукцию ЭПО и на чувствительность к нему, доказано прямое супрессирующее воздействие ряда цитокинов на пролиферацию эритроидных клеток костного мозга [3]. Экспериментальные исследования *in vitro* показали прямое ингибирующее воздействие гепсидина на эритроидное образование. Определенную роль в патогенезе АХЗ играет укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Медиатор воспаления простагландин E₂ активирует Ca²⁺ проницаемые катионные и Ca²⁺ чувствительные калиевые каналы, в результате чего происходит гиперполяризация мембраны эритроцита. Это приводит к смещению фосфатидилсерина из внутренней в наружную клеточную оболочку, где он выступает в роли рецептора, привлекающего макрофаг. Затем следует распознавание эритроцитов макрофагами с последующим их фагоцитированием. Однако незначительная деструкция эритроцитов при АХЗ сама по себе недостаточна для объяснения развития анемии, так как костный мозг при необходимости может увеличить продукцию эритроцитов в 6–8 раз. Это свидетельствует о том, что при АХЗ нарушена пролиферативная активность костномозговых эритроидных клеток. Повышенный гемолиз эритроцитов связывают с действием ИЛ-1 α и ФНО- α . Вышеизложенное подтверждает участие в патогенезе АХЗ различных механизмов, ведущими из которых являются воздействие гепсидина и провоспалительных цитокинов. Схема патогенеза анемии хронических заболеваний представлена на рисунке 1 [3].

Лабораторные показатели. У пациентов с АХЗ костный мозг характеризуется нормальным или сниженным, реже – повышенным количеством эритрокариоцитов, повышенным содержанием сидеробластов и макрофагов с гранулами гемосидерина. Возможно обнаружение эритрофагоцитоза. Периферическая кровь: анемия нормохромная, нормоцитарная, реже – умеренно гипохромная или гипохромно-микроцитарная. Число ретикулоцитов нормальное или снижено, ретикулоцитарный индекс продукции снижен. Повышен уровень протопорфирина в эритроцитах. Характерны: снижение сывороточного железа, ОЖСС, трансферрина, насыщение трансферрина железом и повышение содержания ферритина – перераспределительный дефицит железа. Уровень растворимых трансферриновых рецепторов снижен.

Клинические проявления АХЗ зависят от заболевания, с которым она ассоциирована. Многие заболевания дебютируют с анемического синдрома. Проявления самой анемии разнообразны и включают слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, сонливость, головокружение, головные боли, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, сердцебиение и одышку.

При уровне Hb менее 120 г/л риск смерти у пациентов с ХСН или повторной госпитализации увеличивается на 12%. Анемия при ХСН является независимым фактором риска более тяжелого течения заболевания: высокого функционального класса, сниженной переносимости физических нагрузок, когнитивных нарушений, низкого качества жизни. Наряду с АХЗ у пациентов с ХСН могут быть и другие этиопатогенетические факторы анемии:

- дефицит Fe/витаминов,
- гемодилюция,
- нарушение функции почек – снижение продукции ЭПО,
- нарушение захвата ЭПО костным мозгом,

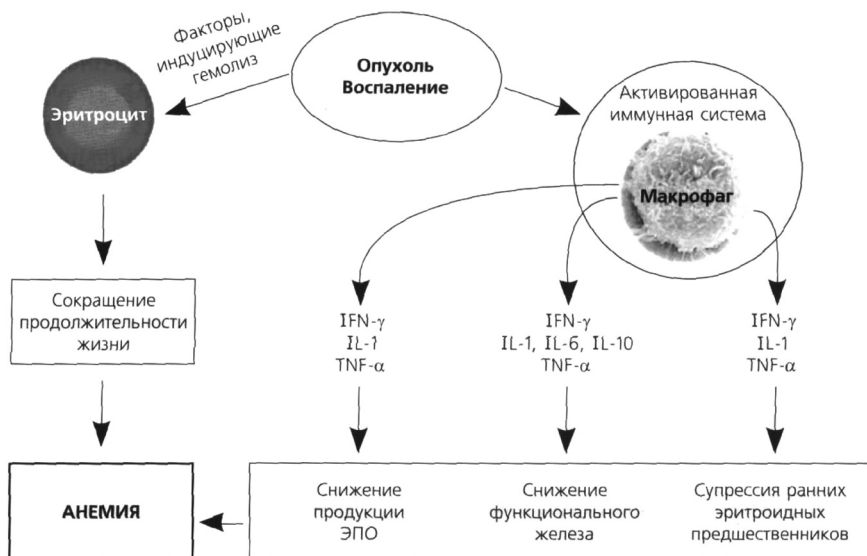


Рис. 1. Схема патогенеза анемии хронического заболевания

□ В помощь практикующему врачу

- ишемическое повреждение костного мозга,
- снижение высвобождение Fe из ретикулоэндотелиальной системы,
- микрокровоотечения вследствие длительного приёма препаратов аспирина.

ЖДА у пациентов кардиологического профиля составляет около 20%. ЖДА – микроцитарная гипохромная, ферритин сыворотки крови < 20 мкг/л, уровень трансферрина повышен, процент насыщения трансферрина железом снижен (< 15%), уровень сывороточного Fe и гепсидина снижены, повышен уровень растворимых трансферриновых сывороточных рецепторов. У пациентов кардиологического профиля возможно сочетание АХЗ с ЖДА. У этих пациентов снижено содержание Fe, трансферрина, насыщение трансферрина железом, ферритин снижен или в пределах нормы, уровень растворимых рецепторов трансферрина в норме или повышен, уровень цитокинов повышен. Важное практическое значение имеет дифференциальная диагностика АХЗ и ЖДА, поскольку определяет адекватную терапевтическую тактику, позволяет избежать неэффективной терапии препаратами железа с риском развития вторичного гемисидероза. Дифференциальная диагностика АХЗ и ЖДА представлена в таблице 1 [3].

ЭхоКГ исследования основных параметров геометрии сердца и внутрисердечной гемодинамики позволили выявить отклонения от нормы, характерные для анемии [1]. Так, гипертрофия левого желудочка, вызванная анемией характеризуется увеличением размеров левого желудочка и нормальным соотношением толщины стенки к диаметру полости. Анемическое сердце характеризуется увеличением конечных систолического и диастолического размеров желудочка и систолического индекса на фоне не измененных фракций изгнания и размеров левого предсердия, некоторым утолщением межжелудочковой перегородки [1]. Развитие компенсаторной олигоцитемической гиперволемии при анемии является дополнительной нагрузкой для миокарда и при резком ослаблении сократительной функции миокарда может вызвать декомпенсацию кровообращения [10]. Анемия является независимым фактором риска при оценке прогноза у пациентов со стабильными формами ИБС: она ассоциируется с повышенной смертностью, худшим клиническим статусом, более тяжё-

лой систолической и диастолической дисфункцией, более быстрым снижением функции почек, худшим качеством жизни. Уровень смертности среди пациентов с ИБС и анемией выше (13%), нежели среди пациентов с ИБС без анемией (4%) [2]. Восстановление уровня гемоглобина (основного носителя кислорода) способствует увеличению коронарного резерва, что обеспечивает энергетiku насосной функции сердца, адекватной основному обмену организма в широком диапазоне – от покоя до нагрузки.

Анемии, связанные с дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты в кардиологической практике встречаются редко. В₁₂-дефицитная анемия – макроцитарная, гиперхромная, эритроциты с остатками ядер (тельца Жолли, кольца Кебота), гиперсегментация нейтрофилов, лейкопения, тромбоцитопения, мегалобластический тип кроветворения в костном мозге, ретикулоцитопения (ретикулоцитарный криз после введения витамина В₁₂ на 5–6 сутки). Верификация – по определению витамина В₁₂ сыворотки крови. Фолиеводефицитная анемия по гематологическим признакам аналогична В₁₂-дефицитной анемии. Верификация – по снижению уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови. Предполагается, что у многих пациентов ХСН анемия может быть вызвана гемодилюцией [8]. Несмотря на увеличение общего объёма плазмы у всех пациентов с систолической и у 71% с диастолической ХСН, истинный дефицит эритроцитов имеется у 88% пациентов с анемией при диастолической ХСН и у 59% при систолической ХСН [9]. У некоторых пациентов анемия может быть ассоциирована с приёмом лекарственных средств:

- НПВС, цитостатики, анальгетики подавляют костномозговое кроветворение.
- Невозможность превращения трёхвалентного железа в двухвалентное, обусловленное приёмом антисекреторных и/или антацидных средств.
- Ингибиторы ангиотензин – превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты к рецепторам ангиотензина могут уменьшать продукцию эритропоэтина и чувствительность к нему костного мозга, так как ангиотензин является мощным стимулятором синтеза эритропоэтина и эритропоэза [6].

Лечение АХЗ. Успех в лечении АХЗ связан, прежде всего, с устранением этиологического фактора. Трансфузии эритроцитарной массы – быстрый и эффектив-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика анемии хронических заболеваний и железodefицитной анемии

	RBC	Hb	MCV	MCH	MCHC	RDW	RET	Эритрокардиоциты к/м	Fe	Трансферрин	НТЖ	Ферритин	sTfR	ФНО, ИЛ-6	Гепсидин
ЖДА регенераторная стадия	N	↓	↓	↓	↓	↓	N	↑	↓	↑	↓	↓	↑	N	↓
ЖДА гипорегенераторная стадия	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↑	N	↓
Анемия хронических заболеваний	↓	↓	N	N	N	N	↓	↓	↓	↓/N	↓	↑/N	N	↑	↑

ный метод лечения при тяжёлой анемии ($Hb < 70$ г/л) в независимости от её этиологии. Обосновано применение средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ). Наиболее часто для этой цели используют препараты рекомбинантного эритропоэтина (рч ЭПО). Патогенетический эффект ЭПО заключается в противодействии антипролиферативному влиянию цитокинов, стимуляции захвата железа и синтеза гема в эритроидных предшественниках. Клинический эффект заключается в коррекции анемии и снижении потребности в гемотрансфузиях. Способ введения ССЭ определяется категорией пациентов, а также зависит от типа используемого препарата. Предпочтительно введение подкожное. Доза определяется в соответствии с уровнем гемоглобина. Мониторинг уровня гемоглобина в начальной фазе терапии следует проводить каждые 2 недели, в поддерживающей – 1 раз в месяц. Диапазон стартовых доз при подкожном введении составляет 50–100 МЕ/кг веса в неделю. Нижняя граница целевого уровня гемоглобина должна быть достигнута не позднее 4 месяцев от начала терапии. Целевым уровнем гемоглобина для пациентов с ХСН является 12 г/дл. Скорость повышения концентрации гемоглобина на начальном этапе лечения должна составлять 1–2 г/дл/мес. Как превышение целевого уровня, так и недостаточная коррекция анемии приводит к неблагоприятным результатам. В Республике Беларусь зарегистрированы препараты рч ЭПО: эпоцим 2000 МЕ/мл рч ЭПО типа альфа (производитель «Центр молекулярной иммунологии» Куба); эпофит (рч ЭПО-альфа), 1 мл раствора содержит 2000 МЕ, 4000 МЕ или 10000 МЕ рч ЭПО (страна производитель – Индия).

При сочетании АХЗ с ЖДА для коррекции анемии применяют также препараты железа. Показатели феррокинетики определяют один раз в три месяца. Предпочтительны препараты железа для приёма внутрь. При наличии причин, нарушающих всасывание железа, используют препараты железа для парентерального введения. Оптимальная суточная доза элементарного железа (ЭЖ) по рекомендации ВОЗ – 120–160 мг, лечебная суточная доза для пациента 70–80 кг веса составляет 100–200 мг по ЭЖ. Используют препараты железа двух групп:

- Солевые железосодержащие препараты (тардиферон, сорбифер, ферро-градумет и др.).

- Препараты гидроксидполимальтозного комплекса трёхвалентного железа (мальтофер, феррумлек и др.).

Критериями эффективности лечения препаратами железа являются:

- Существенный подъём уровня гемоглобина с третьей недели и нормализация к 5–6 нед. При устранении причин дефицита железа

- Нормализация уровня сывороточного ферритина. Величина ферритина более 40 мкг/л соответствует > 300 мг депонированного железа и свидетельствует о заполнении депо железом.

Согласно данным А. М. Шилова, А. О. Осия [7], у пациентов при сочетании ИБС с ЖДА при коррекции уровня гемоглобина за счёт увеличения сывороточного железа железосодержащими препаратами произошло значительное улучшение клинического состояния пациентов: в 15% случаев пациенты перестали принимать антиангинальные препараты, у остальных сократилась частота стенокардитических приступов на 60%. Подобная положительная динамика клинической картины произошла на фоне улучшения показателей насосной функции сердца – фракции выброса увеличилась на 28,2% к концу стационарного лечения по группе наблюдаемых больных ИБС при сочетании ИБС с ЖДА до 51,8%. Аналогичная положительная динамика отмечена в картине пациентов ИБС в сочетании с V_{12} -дефицитной анемией фракция выброса возросла на 29,7%. Ранняя диагностика ЖДА является актуальной в общей проблеме профилактики лечения и улучшения прогноза при ИБС, а её коррекция – важное дополнение к комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, способствующих развитию ХСН. Достижения в понимании патофизиологии АХЗ позволили определить основные подходы к её терапии: лечение основного заболевания, использование средств усиливающих эритропоэз и доступность железа. Для определения оптимальных терапевтических режимов лечения АХЗ необходимы проспективные контролируемые исследования. Стратегию будущего связывают с применением хелатов железа для усиления выработки эндогенного ЭПО, антагонистов гепсидина с целью преодоления задержки железа в ретикуло-эндотелиальной системе; гормонов или цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоэз при воспалении [5].

Литература

1. Гончарова, Е. В., Говорин А. В., Кузьмин А. Г. и др. Структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической железodefицитной анемией // Кардиология. – 2008. – № 5. – С. 46–50.
2. Горохова, С. Г., Атаманова М. А. Характеристики эритроцитов и уровня гемоглобина у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Тер. Архив. – 2008. – № 80 (10). – С. 16–21.
3. Долгов, В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика анемий. 2-е изд., доп. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. – 148 с.
4. Ларина, В. Н., Барт Б. Я., Балабанова Э. Л. Анемический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 34–36.
5. Луговская, С. А., Козинец Г. И. Гематология пожилого возраста. – М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. – 194 с.
6. Орлов, В. А., Гиляровский С. Р., Урусбиева Д. М., Даурбекова Л. В. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензин – превращающего фермента на тактику

□ В помощь практикующему врачу

лечения сердечно – сосудистых заболеваний // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 45–49.

7. Шилов, А. М., Осия А. О. Особенности лечения ишемической болезни сердца на фоне анемии различного генеза // Трудный пациент. – 2011, декабрь.

8. *Androne, A. S., Katz S. D., Lund L., La Mancaj, Hudaihed A., Hryniewicz K., Mancini D. M.* Hemodilution is common in patients with advanced heart failure // *Circulation*. 2003; 107:226–229.

9. *Abramov, D., Cohen R. S., Katz S. D., Mancini D., Maurer M. S.* Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fraction // *Am. G. Cardiol*. 2008; 102: 1069–1072.

10. *Tsui, A. K., Dattini N. D., Marsden P. A. et al.* Reassessing the risk of hemodilutional anemia. Some new pieces to an old puzzle. *Canj. Anaesth*. 2010; 57(8): 779–91.

Поступила 18.04.2014 г.