

## ПРЕДИКТОРНАЯ ЦЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ОТНОШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

\*Харьковская городская клиническая больница № 27 (г. Харьков)

Работа выполнена в соответствии с основным планом 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», № гос. регистрации 0111U001395.

**Вступление.** Анемия и дисфункция почек являются распространенными коморбидными состояниями, ассоциирующимися с неблагоприятным прогнозом у лиц с кардиальной патологией [8, 13]. Распространенность анемии у пациентов с ХСН составляет 14-79%, находится в прямой зависимости от возраста и пола больных, тяжести функционального класса (ФК) ХСН [9, 14]. Присутствие сопутствующей патологии оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов с ХСН, во многом определяет объем и стоимость медицинской помощи [11]. Связь между сердцем, почками и анемией является взаимопотенцирующей, изменения одного из органов – сердца или почек – может привести к дисфункции другого органа. Такие взаимоотношения были описаны в рамках синдрома кардиоренальной анемии [5]. По результатам исследования, которое включало более 1 млн взрослого населения США, ХСН и анемия независимо друг от друга увеличивают риск смерти или необходимость в диализе на 50-100%, а их комбинация – на 300% [12]. Этиология анемии на фоне ХСН и ХБП мультифакторная и включает нарушение обмена железа (Fe) функционального и/или абсолютного характера [4, 9, 13]. Проведение терапевтических мероприятий с целью нормализации уровня гемоглобина (Hb) целесообразно для данной категории больных. Сложности в лечении пациентов с коморбидной патологией во многом обусловлены большим количеством препаратов, принимаемых пациентом, что обуславливает низкий комплаенс и как результат дальнейшее ухудшение клинического состояния. Оптимизация антианемического терапии больных с ХСН и

ХБП предусматривает индивидуальный подход к назначению антианемических средств. Последнее возможно только в том случае, если клиницист в начале лечения может предусмотреть терапевтический эффект того или иного средства у конкретного больного. Поэтому проблема решения оптимизации терапии данной категории больных лежит в области разработки предикторов эффективности терапевтических средств.

**Цель исследования** – анализ прогностической значимости клинико-anamnestических параметров в отношении эффективности терапевтической коррекции анемического синдрома на фоне ХСН и ХБП с использованием перорального препарата Fe 3-х валентного (III) гидроксид полимальтозного комплекса.

**Объект и методы исследования.** Обследовано 68 больных с ХСН II-IV ФК вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и ХБП II-III стадии, которые находились на лечении в кардиологическом отделении Харьковской городской клинической больницы № 27 (средний возраст 71. 42 ± 8. 66 лет). Среди причин ХБП были следующие: хронический пиелонефрит у 50 больных, диабетическая нефропатия у 18 пациентов. У всех больных с ХСН и ХБП выявлена анемия. Уровень Hb колебался в пределах 78-91 г/л. Из исследования были 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 госпитализации или во время госпитализации. 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. ФК ХСН устанавливали по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Наличие и стадии ХБП определяли по классификации, предложенной экспертами Национального почечного фонда США (NKF) K/DOQ. Для оценки наличия

синдрома сердечной кахексии (ССК) использовали параметры белкового обмена и снижение индекса массы тела (ИМТ) < 19 кг/м<sup>2</sup>, вычисленное как соотношение массы тела к росту, выраженному в м<sup>2</sup>. Критериями белковой недостаточности было снижение уровня Тф < 2 г/л, снижение уровня ОБ < 65 г/л, преимущественно за счет альбумина < 35 г/л, лимфоцитопения < 1800 \* 10<sup>9</sup>/л [4]. Терапия ХСН проводилась в соответствии со стандартами лечения и включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина, β-блокаторы, петлевые диуретики, антагонисты альдостерона, ивабрадин, сердечные гликозиды (дигоксин), по показаниям – нитраты, антикоагулянты, кордарон [7, 10]. Больные с АС на фоне ХСН получали препарат железа (Fe) (III) гидроксид полимальтозный комплекс перорально по 100 мг 1-2 раза в сутки (Мальтофер, Vifor, Швейцария). Целевой уровень Hb был в пределах 110-120 г/л [7, 10]. Период наблюдения составлял 3 месяца. Оценку прогностических свойств исследуемых признаков осуществляли с помощью неоднородной процедуры Вальда-Генкина. Согласно процедуре все признаки распределялись на градации с последующим вычислением прогностических коэффициентов (ПК) и общей информативности признака (I).

**Результаты исследований и их обсуждение.** Для оценки прогностической значимости клинико-анамнестических показателей больные (n = 68), получавшие препарат Fe (III) гидроксид полимальтозный комплекс, по окончании лечения были разделены на две группы: а) с хорошим антианемическим эффектом (n = 50) – при условии достижения целевого уровня Hb; б) с удовлетворительным эффектом (n = 18) – уровень Hb стремился к целевому (был в пределах 101-105 г/л). Затем согласно неоднородной последовательной процедуры был проведен анализ частоты показателей в группах на этапе до лечения с определением ПК и I.

В **таблице** дана прогностическая значимость клинико-анамнестических показателей. Из таблицы следует, что очень высокая информативность (I ≥ 6,0) установлена в отношении длительности ХСН (I = 9,55), ФК ХСН (I = 8,03) и ССК (I = 7,16). Высокая прогностическая ценность (6,0 > I ≥ 1,0) характера для степени тяжести анемии (I = 5,88), наличия отеков нижних конечностей и одышки (I = 5,60), острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе (I = 1,94) или постинфарктной аневризмы левого желудочка (ЛЖ) (I = 2,82), возраста больного (I = 2,50), тяжести ХБП (I = 3,28) и наличия СД 2 типа (I = 1,16). Умеренные предикторные свойства (1,0 > I ≥ 0,50) выявлены в отношении ИМТ (I = 0,82), инсульта в анамнезе (I = 0,76) и

наличия постоянной формы фибрилляции предсердий (I = 0,50). Что касается таких показателей, как степень артериальной гипертензии (АГ) (I = 0,19), пола больного (I = 0,18), наличия хронического пиелонефрита (I = 0,12) и ФК стабильной стенокардии (I = 0,02), то они не обнаружили прогностической значимости (I ≤ 0,24).

Таблица

**Прогностическая значимость клинико-анамнестических показателей у анемичных больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек**

Показатель	Градация показателя	ПК	I
Длительность ХСН, лет	≤8	+12,1	9,55
	≥9	-12,8	
ФК ХСН по NYHA	II	+10	8,3
	III	+6,8	
	IV	-9,5	
Синдром сердечной кахексии	есть	-11,2	7,16
	нет	+7,4	
Степень тяжести анемии	легкая	+10,8	5,88
	среднетяжелая	+5,8	
	тяжелая	-12,0	
Сочетание одышки и отеков нижних конечностей	есть	-5,2	5,60
	нет	+10,8	
Стадия ХБП	2	+7,8	3,28
	3	-5,2	
Постинфарктная аневризма левого желудочка	есть	-12,8	2,82
	нет	+2,0	
Возраст больного, годы	≤75,0	+8,5	2,50
	76,0-80	-1,2	
	≥81	-4,0	
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	есть	-4,8	1,94
	нет	+3,8	
Сахарный диабет 2 типа	есть	-4,7	1,16
	нет	+2,3	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	≤22,0	-7,0	0,82
	22,1-24,0	+0,6	
	≥24,1	+2,0	
Инсульт в анамнезе	есть	-7,4	0,76
	нет	+1,0	
Постоянная форма фибрилляции предсердий	есть	-3,0	0,50
	нет	+1,5	
Артериальная гипертензия, степень	нет	+2,6	0,19
	1	+2,6	
	2	+1,1	
Пол больного	мужской	+3,0	0,18
	женский	-0,5	
Хронический пиелонефрит	есть	-1,1	0,12
	нет	+1,0	
Стабильная стенокардия, ФК	нет	+0,1	0,02
	II-III	-0,0	

**Примечание:** знак (+) свидетельствует в пользу хорошего, а знак (-) – удовлетворительного терапевтического эффекта.

Исходя из значений ПК в пользу благоприятного прогноза (хороший эффект) свидетельствуют: II-III ФК ХСН, длительность ХСН ≤ 8 лет, легкая и средне-тяжелая степень анемии, II стадия ХБП; отсутствие ССК, сочетания одышки и отеков нижних конечностей у пациента; ИМТ ( $\geq 22,1$  кг/м<sup>2</sup>), стабильная стенокардия II ФК, возраст больного менее 75 лет, отсутствие СД 2 типа.

Негативный прогноз (удовлетворительный эффект) определяют: IV ФК ХСН, длительность ХСН  $\geq 9$  лет, тяжелая степень анемии, III стадия ХБП; наличие ССК, сочетания одышки и отеков нижних конечностей у пациента, СД 2 типа, снижение ИМТ  $\leq 22,0$  кг/м<sup>2</sup>, стабильная стенокардия III ФК, возраст больного  $\geq 76$  лет, наличие ИМ в анамнезе с формированием постинфарктной аневризмы сердца.

Таким образом, снижение эффективности терапии с использованием препарата Fe (III) гидроксида полимальтозного комплекса можно ожидать у пациентов с длительно наблюдающейся бивентрикулярной сердечной недостаточностью, что, по-видимому, обусловлено формированием отека слизистой желудочно-кишечного тракта с явлениями мальнутриции, развитием трофологических нарушений в виде ССК, что особенно актуально у группы пациентов с перенесенным ОИМ, осложнившимся формированием постинфарктной аневризмы сердца [2, 3]. Исходя из полученных данных, не само наличие ХБП, а снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, обладает выраженными предикторными свойствами. Что касается генеза ХБП, особое внимание следует уделять категории

пациентов с СД 2 типа, обладавшего высокой прогностической информативностью. Учитывая, что отдельные клинико-anamnestические параметры у больных с анемией, развившейся на фоне ХСН и ХБП, обнаружили прогностическую значимость, это дает возможность для формирования прогностического алгоритма с использованием вышеупомянутых критериев.

### Выводы.

1. Клинико-anamnestические параметры выявили высокую предикторную информативность в отношении эффективности терапевтической коррекции АС на фоне ХСН и ХБП с применением перорального препарата Fe (III) гидроксида полимальтозного комплекса, что позволяет включать их в прогностические алгоритмы.

2. Наиболее информативными критериями являются длительность и тяжесть ХСН, формирование сердечной кахексии на фоне бивентрикулярной сердечной декомпенсации, прогрессирование почечной дисфункции, степень тяжести АС, что обуславливает целесообразность и возможность применения данных критериев на всех уровнях лечебно-профилактической помощи с целью стратификации эффективности терапевтической тактики.

**Перспективами дальнейших исследований** является анализ прогностических возможностей параметров кардиогемодинамики и клинико-функционального состояния почек с целью оценки эффективности антианемической терапии у пациентов с АС, развившемся на фоне ХСН и ХБП.

## Литература

1. Арутюнов Г. П. Стандарты обследования больного с ХСН со сниженной массой / Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 67-71.
2. Нутритивний статус та функціональний стан нирок у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність та діабетичну нефропатію з анемічним синдромом / Н. Г. Риндіна, І. П. Дунаєва, М. М. Мішина [та ін.] // Проблеми ендокринної патології. – 2013. – № 2. – с. 18-22.
3. Структура анемического синдрома и особенности трофологического статуса у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / П. Г. Кравчун, О. А. Ефремова, Н. Г. Рындина [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета «Медицина. Фармация». – 2013. – № 11(154), Вып. 22. – С. 101-105.
4. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches / D. J. van Veldhuisen, S. D. Anker, P. Ponikowski [et al.] // *Cardiology*. – 2011. – Vol. 8, № 9. – P. 485-493.
5. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists / D. S. Silverberg, D. Steinbruch, Y. Schwartz [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2006. – № 38. – P. 295 – 310.
6. Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome / D. S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina [et al.] // *International Journal of Nephrology*. – 2011. – № 11. – P. 2-8.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – № 14. – P. 803 – 869.
8. Groenveld H. F. 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.
9. Iron Repletion in Heart Failure Patients / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – № 57. – P. 381-382.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // *Kidney inter.* – 2012. – № 2. – P. 279-335.
11. Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – № 12. – P. 104-105.

12. Renal function in outpatients with chronic heart failure / B. Waldum, A. S. Westheim, L. Sandvik [et al.] // J. Card. Fail. – 2010. – № 16. – P. 374 – 380.
13. van Veldhuisen D. J. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches / D. J. van Veldhuisen, S. D. Anker, P. Ponikowski // Cardiology. – 2011. – Vol. 8, № 9. – P. 485-493.
14. 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.

УДК 616. 12-008. 46+616. 61]-036. 12

### **ПРЕДИКТОРНА ЦІННІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ВІДНОСНО ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

**Риндіна Н. Г., Кравчун П. Г., Титова Г. Ю., Ринчак П. І., Ніконенко В. В.**

**Резюме.** Проаналізовано прогностичну значимість клініко-анамнестичних параметрів щодо ефективності терапевтичної корекції анемії на тлі хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок з використанням перорального препарату заліза (III) гідроксида полімальтозного комплексу. Клініко-анамнестичні параметри виявили високу предикторну інформативність щодо ефективності терапевтичної корекції. Найбільш інформативними критеріями є тривалість і тяжкість хронічної серцевої недостатності, формування серцевої кахексії, прогресування ниркової дисфункції, ступінь тяжкості анемії, що обумовлює доцільність застосування даних критеріїв з метою стратифікації ефективності терапевтичної тактики.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, анемія, прогноз, лікування.

УДК 616. 12-008. 46+616. 61]-036. 12

### **ПРЕДИКТОРНАЯ ЦЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ОТНОШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**Риндіна Н. Г., Кравчун П. Г., Титова А. Ю., Ринчак П. І., Ніконенко В. В.**

**Резюме.** Проаналізована прогностична значимість клініко-анамнестичних параметрів в отношении ефективності терапевтичної корекції анемії на фоні хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок з використанням перорального препарату заліза (III) гідроксида полімальтозного комплексу. Клініко-анамнестичні параметри виявили високу предикторну інформативність в отношении ефективності терапевтичної корекції. Найбільш інформативними критеріями є тривалість і тяжкість хронічної серцевої недостатності, формування серцевої кахексії, прогресування ниркової дисфункції, ступінь тяжкості анемії, що обумовлює доцільність застосування даних критеріїв з метою стратифікації ефективності терапевтичної тактики.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, анемия, прогноз, лечение.

UDC 616. 12-008. 46+616. 61]-036. 12

### **Predictive Value of Clinical Parameters in Relation to the Effectiveness of Therapy in Anemic Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Kidney Disease**

**Ryndina N. G., Kravchun P. G., Tytova G. Y., Rynchak P. I., Nikonenko V. V.**

**Abstract.** Anemia and renal dysfunction are common comorbid conditions associated with poor prognosis in patients with chronic heart failure (CHF). The etiology of anemia of CHF and chronic kidney disease (CKD) multifactorial and includes iron metabolic disturbances of functional and/or absolute character. Optimization of antianemic therapy of patients with CHF and CKD provides an individual approach to the antianemic medicine appointment by developing predictors of therapeutic correction effectiveness. The predictive value of clinicoanamnestic indicators due to therapeutic correction effectiveness of anemia with CHF and CKD using an oral form of Fe (III) hydroxide complex polymaltose was analyzed.

68 patients with CHF II-IV FC due to ischemic heart disease and CKD II-III stage, who were treated at the cardiology department of the Kharkiv City Clinical Hospital № 27. Among the causes of CKD were: chronic pyelonephritis in 50 patients, diabetic nephropathy in 18 patients. All patients with CHF and CKD had anemia. Hb level was within 78-91 g/l. Diagnosis of anemia was determined according to the criteria of the Medical Committee of Standards of Hematology (ICST, 1989): reduction of Hb concentration in venous blood less than 120g/l for women and less than 130 g/l for men. CHF FC was established by NYHA. Availability and stage of CKD was determined according to the classification proposed by experts from the National Kidney Foundation USA (NKF) K / DOQ. Patients with CHF and CKD were treated according to the standards of treatment. Patients with anemic syndrome with CHF and CKD received Fe (III) hydroxide polymaltose complex 100 mg orally 1-2 times a day. Hb target level was within 110-120 g/l. The observation period was 3 months.

To assess the prognostic value of clinicoanamnestic parameters, patients (n = 68) who received Fe (III) hydroxide polymaltose complex, at the end of treatment were divided into two groups: a) with good antianemic effect (n = 50) – in order to achieve the target the level of Hb; b) a satisfactory effect (n = 18) – Hb levels approach to the target one (range was 101-105 g/l). Very high informational content ( $I \geq 6,0$ ) is given to the duration of CHF ( $I = 9.55$ ), CHF FC ( $I = 8.03$ ) and cardiac cachexia syndrome ( $I = 7.16$ ). High predictive value ( $6,0 > I \geq 1,0$ ) determined character to the severity of anemia ( $I = 5.88$ ), presence of edema of the lower extremities and shortness of breath ( $I = 5.60$ ), acute myocardial infarction ( $I = 1,94$ ) or post-infarction left ventricular aneurysm ( $I = 2.82$ ), patient age ( $I = 2.50$ ), the severity of CKD ( $I = 3.28$ ) and the presence of type 2 diabetes mellitus ( $I = 1.16$ ). Moderate predictor properties ( $1,0 > I \geq 0,50$ ) identified in relation to body mass index ( $I = 0.82$ ), history of stroke ( $I = 0.76$ ) and the presence of permanent atrial fibrillation ( $I = 0.50$ ). Clinicoanamnestic indicators revealed a high predictive informational content about the effectiveness of therapeutic correction of anemia with CHF and CKD using an oral form of Fe (III) hydroxide polymaltose complex that allows to include them in the predictive algorithms. Most informative criteria is the duration and severity of CHF, cardiac cachexia formation on a background of biventricular cardiac decompensation, progression of renal dysfunction, severity of anemia, which leads to the desirability and feasibility of application of these criteria at all levels of preventive and curative care with the aim of stratification effectiveness of treatment strategies .

**Key words:** chronic heart failure, chronic kidney disease, anemia, prognosis, treatment.

*Рецензент – проф. Скрипник І. М.*

*Стаття надійшла 11. 12. 2013 р.*