

О.В. Курята, И.Л. Караванская, Л.К. Караванская  
 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

# Агрегационные свойства тромбоцитов и клиническая картина хронической сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца, при сочетании с железодефицитной анемией в динамике лечения парентеральной формой трехвалентного железа

## Введение

В практике врача семейной медицины и врача-кардиолога часто отмечается сочетание сердечно-сосудистой патологии с анемией, что существенно ухудшает прогноз основного заболевания. Однако многие врачи недооценивают роль анемии в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая представляет ведущую проблему современной кардиологии, что связано с ее значительной распространенностью и крайне неблагоприятным прогнозом.

Клинически анемия сопровождается ухудшением симптоматики, увеличением применения диуретиков, развитием медикаментозной рефрактерности при сердечной недостаточности (СН), уменьшением смешанной венозной сатурации кислорода, развитием венозной хакексии и взаимосвязана с повышенной частотой госпитализации и повторной госпитализации (Silverberg D.S. et al., 2004). Факт повышения общей и сердечно-сосудистой смертности при наличии анемии у пациентов с ХСН подтвержден в большом количестве исследований. Так, в ретроспективном исследовании SOLVD показано, что снижение гематокрита на 1% повышает общую смертность больных ХСН на 2,7% (Al-Ahmad A. et al., 2001; Horwich T.B. et al., 2002). Результаты исследования OPTIME свидетельствовали о повышении риска смерти или повторной госпитализации на 12% при уровне гемоглобина (Hb) <12 г/дл (Felker G.M. et al., 2006).

Наиболее часто причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Анемию определяют у 14–79% пациентов с ХСН и 10–20% пациентов с ИБС (Дзяк Г.В. (ред.), 2013).

Понимание механизмов развития анемии при ХСН позволяет определить подходы к ее коррекции с учетом того, что у большинства пациентов с сердечно-сосудистой патологией существует латент-

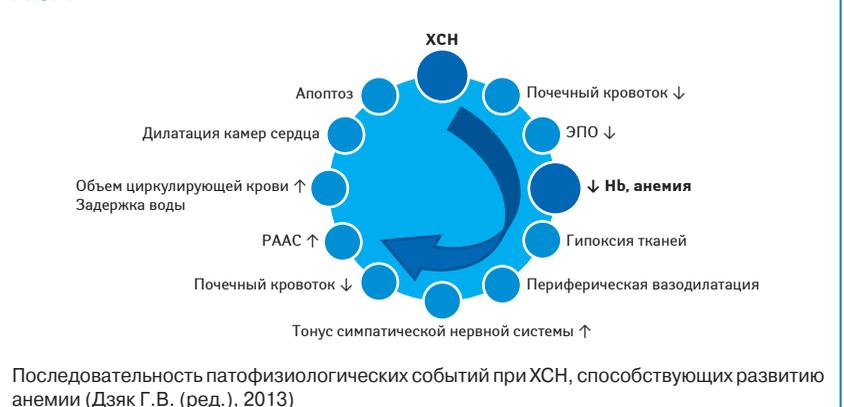
ный дефицит железа, либо железодефицитная анемия (ЖДА) в сочетании с другими видами анемий. Существуют данные о наиболее худшем прогнозе относительно сердечно-сосудистой смертности при ЖДА, которую выявляют у 48–71% обследуемых пациентов с ХСН, с наличием корреляции с возрастом, полом, функциональным классом (ФК) ХСН (World Health Organization, 1968; Anker S.D. et al., 2009; Varma A. et al., 2010; Дзяк Г.В. (ред.), 2013).

Не вызывает сомнений, что механизм развития анемии при СН можно считать многофакторным: гемодилюция с задержкой натрия и воды, снижение синтеза эндогенного эритропоэтина (ЭПО) вследствие почечной недостаточности со снижением чувствительности к нему костного мозга (при применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — РААС), нарушение всасывания железа и витаминов в кишечнике, терапия, вызывающая микрокровотечи (применение антиагрегантов, антикоагулянтов) (Androne A.S. et al., 2003; Le Meur Y. et al., 2001; Vaziri N.D., 2001; Yorgin P.D. et al., 2001; KDIGO, 2013; Будневский А.В. и соавт., 2015) (рис. 1).

Не исключена и роль инфекции (как правило, это те же инфекционные агенты, которые оказывают влияние на развитие атеросклероза) в возникновении и прогрессировании СН. Отечественными и зарубежными исследователями установлена связь между уровнем эритроцитов, гематокрита, обмена железа и ферритина со степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий (Дзяк Г.В. (ред.), 2013).

В кардиологической практике остается открытым вопрос целевого уровня Hb, к которому следует стремиться при лечении пациентов с ИБС и анемией без угрозы тромбообразования. Уровень Hb, который для здоровых лиц является нормальным, для пациентов с ХСН может быть угрожающим. Всемирная организация здравоохранения рекомендует диагностировать анемию при снижении концентрации Hb <12 г/дл у женщин и <13 г/дл — у мужчин и женщин в постменопаузальный период (World Health Organization, 1968). Однако существуют доказательства того, что высокие (в том числе и высокие нормальные) его показатели могут негативно сказываться на прогнозе. Так, в исследовании A.S. Go и соавторов

Рис. 1



(2006) выявлена связь уровня Hb с количеством осложнений у пациентов с ХСН. Обследовано 59 772 пациента, которых распределили на группы по уровню Hb с шагом в 10 г/л. Установлено, что, начиная с уровня Hb 130 г/л, вдвое повышается частота осложнений и повторных госпитализаций в стационар в связи с декомпенсацией ХСН. В исследовании в округе Олмстед (штат Миннесота, США), целью которого стали оценка распространенности анемии в популяции пациентов с ХСН с сохраненной и сниженной систолической функцией левого желудочка, ее прогрессирование и роль как фактора риска, были изучены ретроспективно (1979–2002 гг., 1063 пациента) и проспективно (2003–2006 гг., 677 пациентов) (Dunlay S.M. et al., 2008). В обоих случаях связь между смертностью и уровнем Hb имела вид J-образной кривой с увеличением количества смертельных исходов как при Hb <14 г/дл, так и >16 г/дл. То есть при СН имеет место линейная взаимосвязь между смертностью и уровнем Hb/гематокрита, а вот четкой корреляции между уровнем Hb и ЭПО не выявлено. Установлено, что повышение последнего связано с ростом риска возникновения осложнений (Horwich T.B. et al., 2002; KDOQI; National Kidney Foundation, 2006; Caramelo C. et al., 2007; Дзяк Г.В. (ред.), 2013).

Результаты большинства исследований показывают, что распространенность анемии у пациентов с СН повышается при наличии сопутствующей патологии почек. В практических клинических рекомендациях KDIGO (2013) по лечению анемии при хронической болезни почек по сравнению с известными ранее снижен целевой уровень Hb, отмечена тенденция к уменьшению применения ЭПО в сверхвысоких дозах, рекомендовано более широкое применение препаратов железа, акцентировано внимание на вероятности развития тромбозомболических осложнений при применении ЭПО-стимулирующих средств у пациентов с хронической болезнью почек и злокачественными новообразованиями, инсультом или онкологической патологией в анамнезе (KDIGO, 2013).

Американским колледжем врачей в 2013 г. изданы рекомендации по лечению анемии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (KDIGO, 2013). В целом определена тактика ведения пациента с кардиальной патологией и анемией независимо от ее этиологии. При этом рассмотрены три стратегии лечения: применение ЭПО-стимулирующих агентов, заместительная гемотрансфузионная терапия и восполнение дефицита железа у госпитализированных тяжелых пациентов с ИБС при тяжелой анемии. Отмечено, что при легкой и средне-тяжелой анемии у пациентов с ХСН и ИБС из-за потенциального риска развития тромбозомболических осложнений применение препаратов железа более эффективно, чем введение ЭПО (Ускач Т.М., Терещенко С.Н., 2011). Поскольку таблетированные препараты железа не могут преодолеть ретикулоэндотелиальный блок, парентеральное его введение более эффективно для лечения пациентов с ХСН.

Проведенные в последние годы исследования показали, что лечение ЖДА с применением железа парентерально у пациентов с ХСН приводит, прежде всего, к клиническому улучшению, а именно достоверному повышению уровня Hb, фракции выброса (ФВ) левого желудочка, ФК ХСН, качества жизни, улучшению функции почек, снижению уровня натрий-уретических пептидов, С-реактивного белка, а также уменьшению частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (Bolger A.P. et al., 2006; Toblli J.E. et al., 2007; Okonko D.O. et al., 2008; Usmanov R.I. et al., 2008; Ponikowski P. et al., 2015).

В настоящее время имеется широкий выбор препаратов железа для парентерального введения. В инъекционных препаратах железо всегда содержится в трехвалентной форме. Согласно пятилетнему отчету FDA об аллергических реакциях, связанных с применением препаратов железа (январь 1997 г.–сентябрь 2002 г.), наибольшее число опасных для жизни побочных действий отмечали при приеме железа (III) гидроксид декстрана, значительно меньшим количеством побочных действий характеризовалось применение глюконата железа и самым низким — железа сахарата (Baillie G.R. et al., 2005).

В 2007–2008 гг. проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование FAIR-HF, в котором участвовали 459 пациентов с ФК II–III по NYHA с ФВ <40, Hb 9,5–13,5 г/дл, уровнем ферритина <100 нг/мл (Anker S.D. et al., 2009). Пациенты были распределены на две группы: 1-я группа получила препарат трехвалентного железа парентерально, 2-я — плацебо. Значительное улучшение состояния отмечали у пациентов 1-й группы, которые получали терапию препаратом железа, по сравнению с группой плацебо. У 47% пациентов в группе железа по окончании исследования наблюдали улучшение ФК до I или II по сравнению с 30% в группе плацебо. Достоверно лучше стали показателями теста 6-минутной ходьбы и Канзасского опросника оценки качества жизни в группе пациентов, получавших препарат железа парентерально (Anker S.D. et al., 2009).

В исследовании CONFIRM-HF также изучали эффективность препарата трехвалентного железа для парентерального введения по сравнению с плацебо у 304 пациентов с ХСН и железодефицитным состоянием (Ponikowski P. et al., 2015). После 24 нед терапии у пациентов основной группы выявили улучшение показателей функциональных тестов, тогда как в кон-

трольной — их ухудшение. У пациентов основной группы также установлено улучшение по шкале общей оценки и функциональной шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. По мнению авторов исследования, столь надежные и клинически значимые функциональные улучшения, которых удалось достичь в ходе работы, до недавнего времени можно было наблюдать только при использовании методики сердечной ресинхронизирующей терапии (Ponikowski P. et al., 2015).

Таким образом, стратегия восполнения дефицита железа препаратами трехвалентного железа для парентерального применения улучшает качество жизни, снижает смертность и частоту госпитализаций (Anker S.D. et al., 2009; Ponikowski P. et al., 2015). В Украине, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, зарегистрирован и разрешен к применению железа сахарат для парентерального применения Суфер® («Юрия-Фарм», Украина).

Цель работы — оценить эффективность лечения при ЖДА у больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФВ >45%), обусловленной ИБС, и изменения агрегационных свойств тромбоцитов при применении железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (препарата Суфер®).

## Объект и методы исследования

В исследование было включено 22 пациента с ХСН ФК II–III по NYHA с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФВ >45%) в возрасте 40–75 лет (средний возраст — 66,3±2,6 года), которые находились на стационарном лечении в отделении кардиологии КУ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова». Среди исследованных было 7 (31,8%) женщин (средний возраст — 69,6±2,5 года) и 15 (68,2%) мужчин (средний возраст — 64,7±2,8 года) с ИБС. ИБС, сочетанную с гипертонической болезнью, отмечали у 17 (77,3%), изолированную ИБС — у 5 (22,7%) человек (табл. 1).

Критерии включения в исследование:

- больные в возрасте >40 лет;
- ХСН ФК II–III с сохраненной систолической функцией левого желудочка;
- верифицированный диагноз ИБС ФК I–III степени по Канадской классификации (Воронков Л.Г. и соавт., 2002; МОЗ України, 2006);
- анемия с уровнем Hb 90–130 г/л (для мужчин), 90–120 г/л (для женщин);
- уровень ферритина <100 нг/мл;

**Таблица 1** Клинико-anamnestическая характеристика пациентов (n=22), n (%)

Показатель	Основная группа (n=12)	Контрольная группа (n=10)
Средний возраст (лет), M±m	66,3±2,4	66,2±3,0
ХСН	ФК II	7 (58,3)
	ФК III	5 (41,7)
		6 (60)
Артериальная гипертензия, n	9 (75)	8 (80)
Стабильная стенокардия, n	7 (58,3)	6 (60)
Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, n	4 (33,3)	4 (40)
Сахарный диабет 2-го типа (компенсированный), n	3 (25)	2 (20)
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), n	4 (33,3)	2 (20)
Средний индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), M±m	28,4±1,9	27,6±1,6

- наличие информированного согласия пациента (этическая сторона вопроса решена согласно основным положениям Руководства по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и Хельсинской декларации биоэтики).
- Критерии исключения из исследования:
- острый коронарный синдром;
- острый ИМ (до 6 мес);
- тяжелые заболевания внутренних органов, костно-мышечной, нервной системы, периферических сосудов, которые могут влиять на результаты теста 6-минутной ходьбы;
- острое нарушение ритма, требующее медикаментозной коррекции;
- острое повреждение почек;
- хронический активный гепатит;
- гипотиреоз;
- анемия, обусловленная другими факторами (кровопотерями из ЖКТ, онкологическими/лимфолиферативными заболеваниями, инфекционными болезнями);
- тромбоцитопения (уровень тромбоцитов  $180 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- скорость клубочковой фильтрации  $<60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ ;
- индивидуальная непереносимость железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (препарата Суфер®).

Согласно критериям включения в исследование, пациентов распределили на две группы: 12 пациентов основной группы дополнительно к препаратам базисной терапии ХСН, обусловленной ИБС, получали железа (III) гидроксид сахарозный комплекс Суфер® («Юрия-Фарм», Украина). Группу контроля составили 10 больных (6 мужчины и 4 женщины) в возрасте 40–75 лет (средний возраст —  $66,2 \pm 3,0$  года) с ХСН ишемического генеза ФК II–III с сохраненной ФВ левого желудочка, с ЖДА, которым препарат железа (III) не назначали. Обе группы были сопоставимы по возрасту, ФК ХСН (согласно показателям теста 6-минутной ходьбы), наличию стабильной стенокардии, ИМ в анамнезе.

Пациенты получали общепринятую стандартную терапию ХСН, которая на протяжении 2 нед до включения больного в исследование существенно не менялась. В соответствии со стандартами лечения, 16 (73,5%) пациентов с ХСН получали ингибиторы рецепторов ангиотензина II, 7 (33,3%) — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 5 (25,0%) — антагонисты альдостерона, 13 (58,0%) — блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, 13 (58,0%) — антиагреганты, 11 (52%) — ацетилсалициловую кислоту в дозе  $\leq 100 \text{ мг}$ , 5 (25,0%) — антагонисты кальция, 18 (83,3%) — статины (МОЗ України, 2006).

Пациентам определяли уровень Hb и показатель обмена железа — ферритин в плазме крови (иммунохемилюминесцентным методом). Для диагностики анемии применяли критерии Всемирной организации здравоохранения 2012 г. (Hb  $<130 \text{ г/л}$  для мужчин и  $<120 \text{ г/л}$  — для женщин) (World Health Organization, 1968). Железодефицитное состояние диагностировали на основе снижения уровня ферритина в плазме крови

$<100 \text{ нг/мл}$ . При анализе исходных данных выявлено снижение уровня Hb, эритроцитов, железа в плазме крови. Более низкий уровень Hb ассоциировался с наличием сопутствующей патологии в основной группе: хронической болезни ЖКТ (гастропатии) у 4 (33,3%) пациентов, сахарного диабета 2-го типа у 3 (25%) пациентов, при отсутствии явных источников кровотечения.

Для определения степени активации тромбоцитов использовали диагностический тест агрегации тромбоцитов с индукторами (аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, адреналином). В качестве индуктора агрегации применяли АДФ в конечной концентрации  $2,5 \text{ мкМ}$ , адреналин в конечной концентрации  $10 \text{ мкМ}$ , коллаген в конечной концентрации  $1 \text{ мг/мл}$ . Выбор индукторов агрегации тромбоцитов обусловлен различиями в механизме их действия на тромбоциты. Агрегацию тромбоцитов определяли по изменению светорассеивания при помощи лазерного анализатора агрегации «BIOLA» («BIOLA Ltd», Россия).

Для клинической оценки функции почек определяли уровень креатинина в плазме крови с помощью колориметрических методов и вычисляли скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (KDIGO, 2013).

Коррекцию анемии проводили с применением препарата Суфер® для парентерального введения,  $1 \text{ мл}$  которого содержит  $20 \text{ мг}$  железа в виде железа (III) гидроксид сахарозного комплекса. Дозу препарата рассчитывали индивидуально, в соответствии с общим дефицитом железа в организме больного по формуле:

*Общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) · (уровень Hb в норме (г/л) — уровень Hb пациента (г/л)) · 0,24 + уровень депонированного железа (мг).*

Если полная необходимая доза превышала максимально допустимую однократную дозу, препарат вводили частями. Период наблюдения составил 14 дней. Промежуточной точкой с целью контроля эффективности лечения выбран 7-й день исследования.

Определение ФК ХСН проводили с помощью теста 6-минутной ходьбы, при котором пройденная дистанция  $426\text{--}550 \text{ м}$  соответствовала ФК I, ФК II —  $301\text{--}425 \text{ м}$ , ФК III —  $151\text{--}300 \text{ м}$ , ФК IV —  $<150 \text{ м}$ . Перед началом и в конце теста оценивали уровень одышки по шкале Borg, частоту сердечных сокращений и артериальное давление (по методу Короткова). Качество жизни оценивали по сумме баллов на основании данных анкеты Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), золотого стандарта среди болезней специфических анкет при этом синдроме (Borg G.A., 1982; Rector T.S., Cohn J.N., 1992; ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002). Клиническое состояние больного оценивали по сумме баллов Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000) в 1-й день госпитализации и в день выписки из стационара (12–14-е сутки):

- 0 баллов — отсутствие ХСН;
- $<4$  баллов — ФК I;
- 4–6 баллов — ФК II;

- 7–9 баллов — ФК III;
- $>9$  баллов — ФК IV;
- 20 баллов — терминальная ХСН (Агеев Ф.Т. и соавт., 2010).

Разница между этими двумя показателями (величина снижения) за период лечения отмечена в исследовании как ДШОКС.

Безопасность препарата изучали по динамике показателей биохимического анализа крови (аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, мочевины).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.1. Определяли средние значения (M), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку средней величины (m). Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали U-критерий Манна — Уитни и критерий Вилкоксона (W). Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, производили при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимые отличия результатов определяли при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В исходном состоянии анализируемые группы исследования достоверно не различались по степени анемии; уровень ферритина соответствовал железодефицитному состоянию для больных ХСН.

Применение препарата Суфер® способствовало достоверному повышению уровня Hb на  $11,1\%$  ( $p < 0,05$ ), эритроцитов на  $7,9\%$  ( $p < 0,05$ ) и ферритина на  $850,9\%$  ( $p < 0,05$ ).

В контрольной группе достоверных изменений параметров, отражающих степень анемии, не выявлено. Наиболее значимые различия в конце наблюдения выявлены по уровню ферритина (табл. 2).

Проанализирована динамика уровня Hb за исследуемый период с выделением промежуточной точки — 7 дней (рис. 2).

Достоверное изменение уровня Hb в основной группе начало проявляться с 7-го дня (на  $2,8\%$ ), однако максимальный сдвиг наблюдали к 14-му дню (на  $11,1\%$ ). Парентеральное введение трехвалентного железа обусловило повышение уровня Hb на  $10 \text{ ед.}$  у 3 (25%) пациентов ( $p < 0,05$ ),  $>10 \text{ ед.}$  — у 8 (66,7%) ( $p < 0,05$ ), на  $20 \text{ ед.}$  — у 1 (8,3%) ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Согласно данным исследования CONFIRM-HF, лечение ЖДА с помощью трехвалентного железа, вводимого парентерально, способствовало, прежде всего, улучшению клинической картины ХСН, расширению функциональной активности пациентов и качества жизни. В связи с вышеизложенным в исследовании проанализированы данные изменения этих характеристик в основной и контрольной группах.

В конце наблюдения на фоне коррекции анемии препаратом Суфер® установлено достоверное улучшение клинического состояния по шкале ШОКС, результатов

Таблица 2 Динамика лабораторных показателей у больных ХСН и анемией на фоне лечения препаратом трехвалентного железа

Показатель	Основная группа (n=12)		Контрольная группа (n=10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эритроциты, · 10 <sup>12</sup> /л	3,8±0,8	4,1±0,7*	3,4±0,6	3,7±0,9
Hb, г/л	94,3±3,3	104,8±3,1*	103,2±3,6	103±4,2
Ферритин, мг/мл (норма – 30–400 (мужчины), 13–150 (женщины))	51,9±4,0	493,5±5,2*	81,2±2,8	132,2±3,2*,**
Железо, мкмоль/л	5,9±1,3	16,3±1,5*	9,0±1,3	13,8±1,0*,**

Здесь и далее: \* достоверность различий показателей до и после лечения внутри группы ( $p < 0,05$ ); \*\* достоверность различий показателей между группами после лечения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3 Клиническая оценка состояния пациентов на фоне применения препарата Суфер®

Показатель	Основная группа (n=12)		Контрольная группа (n=10)	
	Начало исследования	Конец исследования	Начало исследования	Конец исследования
ШОКС	3,8±1,3	3,1±1,3 ( $p=0,018$ )	3,2±1,2	3,0±1,1 ( $p=0,18$ )
Тест с 6-минутной ходьбой	265,5±9,0	317,3±8,2 ( $p=0,002$ )	275,4±9,1	326,6±9,3 ( $p=0,005$ )
MLHFQ	52,8±4,1	42,0±3,3 ( $p=0,003$ )	44,8±3,1	40,8±3,0 ( $p=0,005$ )

теста 6-минутной ходьбы и качества жизни по MLHFQ (табл. 3).

При сравнении результатов лечения в обеих группах выявлено более интенсивную динамику качества жизни по шкале ШОКС и MLHFQ при применении препарата Суфер®. Средний ФК в основной группе снизился с 2,4 в начале до 2,3 — в конце, в группе контроля — не изменился и составлял 2,4. Дополнительно проанализировано изменение теста 6-минутной ходьбы в зависимости от ФК ХСН (рис. 3).

При II ФК ХСН проводимая терапия в обеих группах обуславливала достоверный прирост результата теста 6-минутной ходьбы к концу наблюдения. При III ФК только в группе с проводимой терапией трехвалентным железом для парентеральной введения наблюдали достоверный прирост результатов теста 6-минутной ходьбы на 46% ( $p < 0,05$ ) при тенденции к изменению в группе сравнения на 27,7% ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты соответствуют данным литературы о большей интенсивности влияния коррекции ЖДА при более тяжелом ФК ХСН.

Учитывая дискуссионный характер вопроса о проведении антикоагулянтной терапии у больных ХСН с синусовым ритмом, при значимом применении ацетилсалициловой кислоты в рамках вторичной профилактики ИБС, нами проанализировано изменение агрегационных свойств тромбоцитов с применением индукторов

агрегации: АДФ, коллагена и адреналина. В исходном состоянии в обеих группах у большей части пациентов отмечали прокоагуляционные изменения со стороны тромбоцитарного звена (рис. 4).

К концу наблюдения в основной и контрольной группе регистрировали уменьшение количества пациентов с прокоагуляционными изменениями. Однако в контрольной группе сохранялась высокая частота пациентов с повышенной агрегацией, индуцированной адреналином, а в основной группе — индуцированной коллагеном.

В исходном состоянии в обеих группах исследования регистрировали повышение средних показателей агрегационных свойств тромбоцитов по сравнению с референтными данными (табл. 4).

В конце наблюдения в группе активного лечения с применением препарата Суфер® выявлено достоверно более интенсивное положительное влияние на агрегационные свойства тромбоцитов при применении индуктора АДФ и адреналина при отсутствии различия на фоне индуктора коллагена.

Проведен субанализ изменения агрегационных свойств тромбоцитов в зависимости от степени изменения уровня Hb за исследуемый период, который составил 14 дней.  $\Delta Hb \leq 10$  в конце наблюдения зарегистрирован у 3 (25%) пациентов основной и 10 (100%) — группы сравнения;  $\Delta Hb > 10$  — только на фоне применения препарата Суфер® выявлен у 9 (75%) пациентов.

Интенсивность изменения уровня Hb не влияла на АДФ- и адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов в основной группе при ослаблении позитивного сдвига на фоне использования коллагена, что сопоставимо с данными контрольной группы (табл. 5).

Препарат Суфер® продемонстрировал эффективность и безопасность в выбранной группе пациентов с ХСН: клинически значимых побочных эффектов не выявлено, достоверного повышения уровня показателей АлАТ, АсАТ, билирубина, креатинина не зарегистрировано (табл. 6).

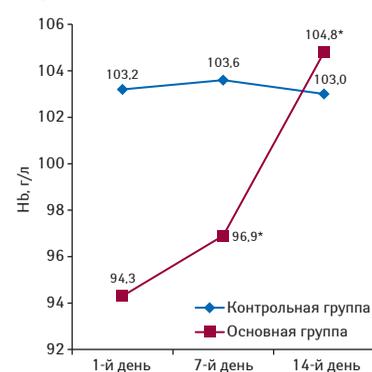
Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности применения парентеральной формы трехвалентного железа у пациентов с ХСН и ЖДА в комплексе проводимой терапии, что отражает улучшение ФК ХСН (в большей степени ФК III), качества жизни параллельно с повышением уровня Hb и нормализацией уровня ферритина.

Проводимая терапия обуславливала положительные сдвиги со стороны агрегационных свойств тромбоцитов, возможно, при меньшей степени выраженности при приросте Hb  $> 10$  ед. за выбранный период наблюдения.

## Выводы

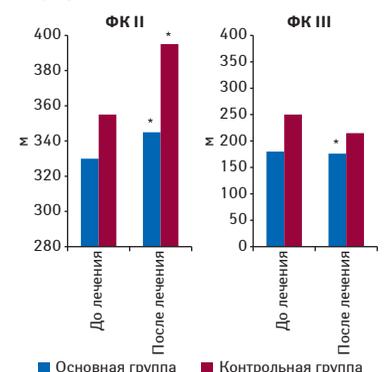
1. Применение парентеральной формы трехвалентного железа у пациентов с ХСН

Рис. 2



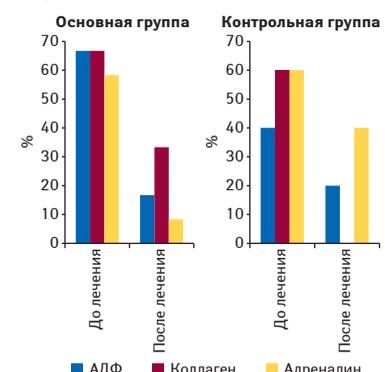
Динамика уровня Hb на фоне применения препарата Суфер® («Юрия-Фарм», Украина) у пациентов с ИБС

Рис. 3



Динамика показателей теста 6-минутной ходьбы у больных двух сравниваемых групп с разными ФК ХСН

Рис. 4



Частота выявления повышенного уровня агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген, адреналин)

Таблиця 4

Показатель	Изменения индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС (p<0,05)			
	Основная группа (n=12)		Контрольная группа (n=10)	
	Начало исследования	Конец исследования	Начало исследования	Конец исследования
Максимальная степень АДФ-агрегации, % (норма – 53–63%)	67,3±4,7	58,8±2,7 (p=0,002)	62,8±3,4	58,8±3,4 (p=0,005)
Максимальная степень агрегации, индуцированной коллагеном, % (норма – 45–55%)	59,5±5,1	52,9±6,1 (p=0,003)	57,6±3,1	52,8±1,4 (p=0,005)
Максимальная степень агрегации, индуцированной адреналином, % (норма – 51–61%)	64,1±4,1	56,7±2,7 (p=0,002)	63±2,8	59±3,2 (p=0,005)

Таблиця 5

Изменения индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС в зависимости от повышения уровня Hb за период наблюдения (p<0,05)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	(ΔHb≤10) (n=3)	(ΔHb>10) (n=9)	(ΔHb≤10) (n=6)	(ΔHb>10) (n=4)
Максимальная степень АДФ-агрегации, % (норма – 53–63%)	Δ–9,5% (p=0,12)	Δ–8,3% (p=0,008)	Δ–5,7% (p=0,03)	Δ–5,3% (p=0,03)
Максимальная степень агрегации, индуцированной коллагеном, % (норма – 45–55%)	Δ–10% (p=0,12)	Δ–5,4% (p=0,01)	Δ–5,3% (p=0,03)	Δ–5,3% (p=0,03)
Максимальная степень агрегации, индуцированной адреналином, % (норма – 51–61%)	Δ–9,3% (p=0,12)	Δ–6,8% (p=0,008)	Δ–3,7% (p=0,03)	Δ–3,7% (p=0,03)

Таблиця 6

Изменения биохимических показателей при применении препарата Суфер®

Показатель	Основная группа (n=12)		Контрольная группа (n=10)	
	Начало исследования	Конец исследования	Начало исследования	Конец исследования
Креатинин крови, мкмоль/л	101,8±3,8	96,8±3,5 (p=0,011)	92,8±4,9	85,4±5,1 (p=0,012)
АлАТ, Ед./л	21,4±2,8	19,7±3,0 (p=0,12)	21,6±2,5	19,3±2,4 (p=0,007)
АсАТ, Ед./л	22,1±2,3	18,6±2,4 (p=0,002)	26,9±2,1	22,6±1,7 (p=0,005)
Общий билирубин, мкмоль/л	13,0±2,3	9,3±1,9 (p=0,002)	11,5±1,0	9,8±0,8 (p=0,005)
Мочевина, ммоль/л	10,0	8,4 (p=0,008)	9,0	7,6 (p=0,005)

и ЖДА обуславливала к концу 2-й недели средний прирост Hb на 11,1% и нормализацию уровня ферритина у 100% пациентов, что подтверждает эффективность препарата Суфер®.

2. Включение данного препарата в комплексную терапию ХСН с сохраненной систолической функцией при ЖДА приводило к достоверному улучшению клинического состояния больных, качества жизни, их толерантности к физической нагрузке. Препарат продемонстрировал хорошую безопасность.

3. У большинства пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, обусловленной ИБС, и анемией зарегистрировано повышение агрегационных свойств тромбоцитов. Коррекция ЖДА приводила к положительным сдвигам агрегационных свойств тромбоцитов, независимо от применяемого индуктора (АДФ, коллаген, адреналин). Интенсивность прироста Hb влияла на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном, в основной группе, не выходящую за пределы референтной группы.

## Список использованной литературы

Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г., Мареев В.Ю. (2010) Національні рекомендації ВНТК та ТССН з діагностики та лікування ХСН (третій перегляд). Серцева недостатність, 11(1): 52–78.

Будневский А.В., Овсянников Е.С., Буточникова С.В. (2015) Особенности клинического течения анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Молодой ученый, 7: 272–276.

Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. (2002) Классификация хронической сердечной недостаточности. Четверта хвиля, Киев, 20 с.

Дзяк Г.В. (ред.) (2013) Анемія — коморбидное состояние. Дніпропетровськ.

МОЗ України (2006) Наказ МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги за спеціалістю «Кардіологія» ([http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060703\\_436.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html)).

Ускач Т.М., Терещенко С.Н. (2011) Анемия при хронической сердечной недостаточности: прогностическое значение, причины, возможности лечения. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология, 3: 42–46.

Al-Ahmad A., Rand W.M., Manjunath G. et al. (2001) Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol., 38(4): 955–962.

Androne A.S., Katz S.D., Lund L. et al. (2003) Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. Circulation, 107(2): 226–229.

Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G. et al.; FAIR-HF Trial Investigators (2009) Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N. Engl. J. Med., 361(25): 2436–2448.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166(1): 111–117.

Baillie G.R., Clark J.A., Lane C.E., Lane P.L. (2005) Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. Nephrol. Dial. Transplant., 20(7): 1443–1449.

Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S. et al. (2006) Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 48(6): 1225–1227.

Borg G.A. (1982) Psychophysical bases of perceived exertion. Med. Sci. Sports Exerc., 14(5): 377–381.

Caramelo C., Justo S., Gil P. (2007) Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae. Rev. Esp. Cardiol., 60(8): 848–860.

Dunlay S.M., Weston S.A., Redfield M.M. et al. (2008) Anemia and heart failure: a community study. Am. J. Med., 121(8): 726–732.

Felker G.M., Shaw L.K., Stough W.G., O'Connor C.M. (2006) Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. Am. Heart J., 151(2): 457–462.

Go A.S., Yang J., Ackerson L.M. et al. (2006) Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. Circulation, 113(23): 2713–2723.

Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. et al. (2002) Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 39(11): 1780–1786.

KDIGO (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Vol. 3, Issue 1.

KDOQI; National Kidney Foundation (2006) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney

Disease. Am. J. Kidney Dis., 47(5 Suppl. 3): S11–S145.

Le Meur Y., Lorgeot V., Comte L. et al. (2001) Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements. Am. J. Kidney Dis., 38(3): 510–517.

Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T. et al. (2008) Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. J. Am. Coll. Cardiol., 51(2): 103–112.

Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J. et al.; CONFIRM-HF Investigators (2015) Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur. Heart J., 36(11): 657–668.

Rector T.S., Cohn J.N. (1992) Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. Am. Heart J., 124(4): 1017–1025.

Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. (2004) The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? J. Nephrol., 17(6): 749–761.

Toblli J.E., Lombraña A., Duarte P., Di Gennaro F. (2007) Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. J. Am. Coll. Cardiol., 50(17): 1657–1665.

Usmanov R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S., Shaked M. (2008) Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. J. Nephrol., 21(2): 236–242.

Varma A., Appleton D.L., Nusca A. et al. (2010) Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting. Minerva Cardioangiol., 58(1): 1–10.

Vaziri N.D. (2001) Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome. Am. J. Kidney Dis., 38(1): 1–8.

World Health Organization (1968) Nutritional Anemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization, 40 p.

Yorgin P.D., Belson A., Al-Uzri A.Y., Alexander S.R. (2001) The clinical efficacy of higher hematocrit levels in children with chronic renal insufficiency and those undergoing dialysis. Semin. Nephrol., 21(5): 451–462.

Получено 09.08.2016