

На правах рукописи

РАДЖЕШ РАДЖАН

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ,
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ШТАТЕ КЕРАЛА, ИНДИЯ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2018

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кобалава Жанна Давидовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Ефремовцева Марина Алексеевна

Официальные оппоненты:

Заместитель директора медицинского научно-образовательного центра, профессор факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», доктор медицинских наук

Павликова Елена Петровна

Ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук

Жиров Игорь Витальевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» февраля 2019 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Автореферат разослан «__» _____ 2018г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 212.203.18:
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смерти от неинфекционных заболеваний во всем мире [РКО, 2017; ESC, 2016, ACC/АНА 2017]. Сердечная недостаточность (СН) является огромным медицинским и социальным бременем и одной из ведущих причин неоднократных госпитализаций в штате Керала, Индия.

СН все чаще встречается у пожилых пациентов, при сахарном диабете (СД) и хронической болезни почек (ХБП), при этом возрастает и риск возникновения анемии [Reznik E.V., 2007; Gerber Y., 2015]. Анемия и почечная недостаточность считаются главными факторами риска развития неблагоприятного исхода у больных СН.

Данные о распространенности анемии при СН многочисленны, но весьма противоречивы, частота анемии варьирует от 4 до 55% [Мое G.W., 2015, Van Riet E.S., 2016; Поляков Д.С., 2016], что объясняется применением различных критериев диагностики, неоднородностью популяций пациентов, различным уровнем стационаров. В популяции больных ХСН высокого функционального класса, прежде всего в старших возрастных группах, при наличии таких коморбидных состояний, как ХБП и СД, анемия встречается более, чем у половины пациентов [Loh J.P., 2014].

Сочетание ХСН и анемии является неблагоприятным прогностическим фактором, приводя к повышению как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [Abebe T.B., 2016; Watabe H., 2014].

Однако подавляющее большинство результатов получены при исследовании пациентов в развитых странах. Немногочисленны данные о распространенности анемии в развивающихся странах, в том числе и в Индии.

Актуальность проблемы анемии при СН в штате Керала, Индия обусловлена старением населения, поздним обращением за квалифицированной медицинской помощью и отсутствием алгоритмов коррекции уровня гемоглобина у таких пациентов [Sharma S.K., 2016].

Ранее исследований распространенности анемии при ХСН в этом регионе не проводилось. Представляется важным изучить, частоту встречаемости, преобладающий характер анемии, факторы риска ее развития в популяции пациентов с ХСН в штате Керала, Индия.

Проблема лечения анемии при СН, эффективность и безопасность применения различных терапевтических стратегий остается сложной, не до конца решенной задачей, что отражено в международных рекомендациях [ACC/АНА/HFSA, 2017; ESC, 2016; KGIGO, 2012], выбор тактики ведения таких пациентов является, чаще всего, прерогативой лечебно-профилактического учреждения.

Для лечения железодефицитной анемии, наиболее частого варианта анемии при СН, предлагается использовать внутривенное введение

препаратов железа, однако, в связи с высокой стоимостью этих препаратов в Индии, рутинное их использование не представляется возможным.

Данные немногочисленных наблюдательных и единичных рандомизированных исследований, проведенных в развивающихся странах, позволяют предполагать, что пероральные препараты железа могут использоваться с хорошим эффектом для коррекции анемии у пациентов с СН в странах с низким прожиточным минимумом [Makubi A., 2017; Mwita J.C, 2017; Niehaus E.D., 2015; Beck-da-Silva L., 2013; Rafie M., 2012; McDonagh T., 2012]. Для подтверждения этого предположения необходимо проведение дополнительных клинических исследований с целью изучения эффективности и безопасности назначения этих препаратов больным с железодефицитной анемией и ХСН.

Цель исследования: изучить частоту, характер и прогностическое значение анемии у больных с сердечной недостаточностью в штате Керала (Индия), оценить эффективность и безопасность коррекции уровня гемоглобина пероральными препаратами железа и фолиевой кислоты.

Задачи исследования:

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в штате Керала, Индия:

1. Изучить частоту встречаемости, характер и тяжесть анемии в данной популяции.
2. Выявить взаимосвязи между сердечной недостаточностью, анемией и функциональным состоянием почек.
3. Изучить клинические ассоциации и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью и анемией
4. Оценить эффективность коррекции анемии пероральными препаратами железа и фолиевой кислоты у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой и сохранной фракцией выброса в открытом рандомизированном сравнительном исследовании.
5. Изучить влияние коррекции анемии у пациентов с сердечной недостаточностью на краткосрочный и отдаленный прогнозы в сравнении с пациентами, не получающими терапию по поводу анемии.

Научная новизна

Впервые показано, что частота анемии при СН в штате Керала, Индия составляет 51%. Анемия представлена преимущественно легкой и средней степенью тяжести, и во всех случаях связана с дефицитом железа, реже встречается дефицит фолатов (5,8%).

Выявлено, что пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² имеют более тяжелый ФК ХСН по NYHA. Развитие анемии при ХСН ассоциируется с более низким уровнем СКФ, а фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) обратно пропорционально связана с уровнем креатинина сыворотки крови (СКр).

Установлено, что риск развития анемии повышается при наличии таких сопутствующих заболеваниях, как ХБП, СД, артериальная гипертензия (АГ), а

также при исходном снижении уровня СКФ $\leq 54,8$ мл/ мин/1,73м² и возрасте $\geq 55,5$ г. Выявлено, что анемия ассоциируется с увеличением риска повторных госпитализаций по поводу ССЗ в течение 3 месяцев.

Впервые показано, что коррекция анемии с использованием пероральных препаратов железа (III) гидроксида полимальтозата и фолиевой кислоты ассоциируется с улучшением качества жизни, лучшей переносимостью физических нагрузок и снижением функционального класса ХСН по NYHA.

Впервые в рандомизированном открытом сравнительном исследовании у пациентов с СН продемонстрировано снижение риска повторных госпитализаций по поводу ССЗ в течение 3 месяцев у пациентов с СН и анемией, получавших пероральные препараты железа и фолиевой кислоты (37% и 57%). Смертность в группах за этот период не различалась.

Практическая значимость

Пациенты с СН в штате Керала, Индия в 51% случаев страдают железodefицитной анемией, преимущественно легкой степени тяжести.

Пациенты с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² и анемией представляют наиболее уязвимую субпопуляцию в отношении тяжести и прогноза СН, что определяет необходимость осуществления мер по выявлению и коррекции анемии в этой популяции.

Факторами риска развития анемии при СН являются сопутствующие заболевания (ХБП, СД, АГ), измененные исходные показатели функционального состояния почек (СКФ $\leq 54,8$ мл/ мин/1,73м², СКр $\geq 1,25$ мг/дл, мочевины $\geq 19,7$ мг/дл) и возраст старше 55,5 лет. Анемия ассоциируется с увеличением риска повторных госпитализаций по поводу ССЗ в течение 3 месяцев.

Коррекция анемии с использованием пероральных препаратов железа (III) гидроксида полимальтозата и фолиевой кислоты сопровождается повышением уровня гемоглобина, толерантности к физической нагрузке, снижением ФК ХСН по NYHA.

Лечение анемии у пациентов с СН пероральными препаратами железа и фолиевой кислоты безопасно и снижает риск повторных госпитализаций по поводу ССЗ в течение 3 месяцев.

Положения, выносимые на защиту

1. Анемия в штате Керала, Индия наблюдается у 51% пациентов, представлена преимущественно легкой и средней степенью тяжести, во всех случаях связана с дефицитом железа, реже (5,8%) встречается фолиеводефицитная анемия.
2. Пациенты с СН и СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² имеют более тяжелый ФК ХСН по NYHA. Анемия чаще развивается у пациентов с более низким уровнем СКФ, а уровень СКр обратно пропорционален ФВ ЛЖ. Пациенты с низкой СКФ, высоким СКр и анемией представляют наиболее уязвимую субпопуляцию в отношении тяжести течения СН.
3. Риск развития анемии при СН увеличивают сопутствующие заболевания (ХБП, СД, АГ), исходно сниженная функция почек (СКФ $\leq 54,8$ мл/

мин/1,73м², СКр $\geq 1,25$ мг/дл, мочевина $\geq 19,7$ мг/дл) и возраст $\geq 55,5$ лет. Анемия при СН в исследуемой группе больных ассоциируется с неблагоприятными исходами: увеличением риска госпитализаций по поводу ССЗ за 3 месяца.

4. Внедрение в рутинную госпитальную практику в штате Керала, Индия алгоритма коррекции анемии у пациентов с СН с использованием пероральных препаратов железа (III) гидроксида полимальтозата и фолиевой кислоты сопровождалось повышением уровня гемоглобина, толерантности к физической нагрузке, снижением ФК ХСН по NYHA.
5. Коррекция анемии пероральными препаратами железа и фолиевой кислоты у пациентов с СН, в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию СН, привела к снижению риска повторных госпитализаций по поводу ССЗ в течение 3 месяцев (37% и 57%) и не влияла на риск смертельных исходов за этот период.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в практической работе кардиологического отделения клиники высокоспециализированной медицинской помощи института медицинских наук штата Керала, Индия, кардиологических и терапевтических отделений ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ (Москва), а также в учебном процессе на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО Российского университета дружбы народов и сотрудников ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ г. Москвы 12 сентября 2018 г. Материалы диссертации доложены на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Вена, 2018).

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 2 работы в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 114 страницах и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 9 отечественных и 156 зарубежных источника. Работа содержит 14 таблиц и 20 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено в штате Керала (Индия), в институте медицинских наук, в кардиологическом отделении клиники высокоспециализированной медицинской помощи.

Работа состоит из двух частей. Первая часть представляет собой поперечное исследование группы пациентов, госпитализированных по причине СН; вторая - проспективный анализ эффективности и безопасности внедрения стратегии коррекции анемии у пациентов с СН пероральными препаратами железа и фолиевой кислоты.

В первую часть исследования были включены 203 пациента (147 мужчин) с диагнозом СН, госпитализированные в кардиологическое отделение с сентября 2008 года по март 2012 года. Диагноз СН устанавливался в соответствии с национальными и международными рекомендациями.

Критериями исключения были острый коронарный синдром, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, тяжелые нарушения функции печени, аутоиммунные и онкологические заболевания, высокий риск развития кровотечений, заболевания ЖКТ, синдром мальабсорбции.

Средний возраст включенных в анализ пациентов составил $63,75 \pm 10,55$ года. Длительность ХСН варьировала от 1 месяца до 18 лет (в среднем $3,6 \pm 3,0$ года). АГ в анамнезе имели 35,5%, перенесенный инфаркт миокарда 77,3% и инсульт 13,7%. Клинико-демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Клинический статус больных оценивали с использованием общепринятых методов (опрос, осмотр, физическое обследование).

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика и лабораторно-инструментальные данные включенных пациентов с ХСН (n=203)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	147 (72,4)
Возраст, годы (M±SD)	63,75±10,55
Вес, кг	72,8±10,4
Курение, n (%)	37(18,2)
Артериальная гипертония, n (%)	72 (35,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	157 (77,3)
Сахарный диабет, n (%)	111 (54,7)
Заболевания головного мозга, n (%)	29 (14,3)
Хроническая болезнь почек, n (%)	56 (27,6)
Дислипидемия, n (%)	59 (29,1)
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	46,4 ± 14,3
ЧСС, уд/мин (M±SD)	86,7 ± 21,5
САД, мм рт.ст. (M±SD)	127,8 ± 24,2
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	80,3 ± 11,5
Лабораторные показатели	
Гемоглобин, г/дл	12.29 ± 1.84
Гематокрит, %	36.86 ± 5.73
СКФ, мл/мин/1.73 м ²	54.47 ± 29.65
Креатинин, мг/дл	1,67 ± 0,98
Мочевая кислота, мг/дл	27.25 ± 16.41

Анимию диагностировали согласно критериям ВОЗ по уровню гемоглобина менее 12 г/дл у женщин и 13 г/дл у мужчин [WHO criteria, 2002]. Железодефицитная анемия определялась как снижение уровня гемоглобина согласно критериям ВОЗ, уровня железа в сыворотке крови ниже 8,95 ммоль/л у женщин и 11,64 ммоль/л у мужчин, снижение уровня ферритина менее 10 мг/дл для женщин и менее 20 мг/дл для мужчин. Фолиеводефицитная анемия диагностировалась при уровне фолатов менее 3 нг/мл, В12-дефицитная анемия – при уровне В12 менее 160 пг/мл.

Оценка тяжести ХСН проводилась согласно критериям Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). В исследование включались пациенты с I-IV ФК (NYHA). Тяжесть ХСН у включенных в исследование пациентов согласно критериям NYHA представлена на рисунке 1.

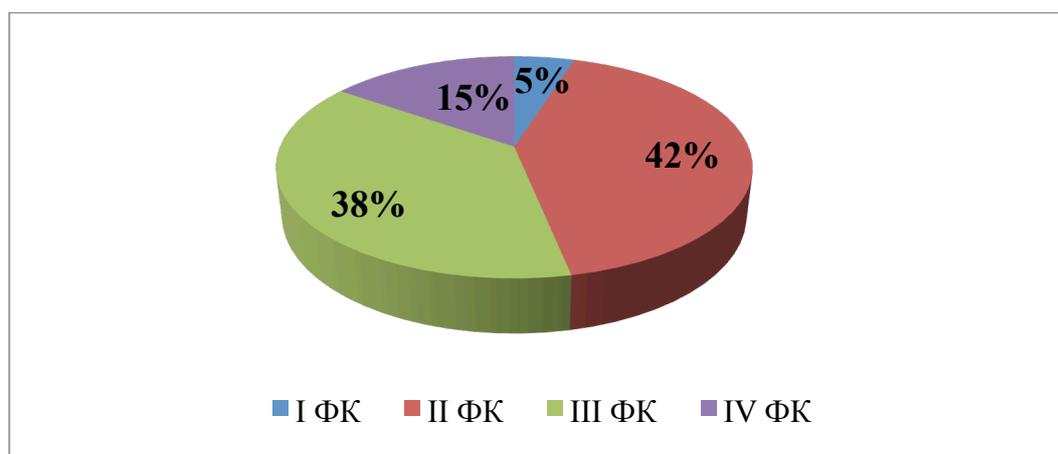


Рисунок 1 - Распределение пациентов с СН в зависимости от тяжести ХСН

Для оценки функционального состояния почек на основании уровня СКр рассчитывали СКФ по формуле СКD-EPI [Levey A.S. 2009]. В качестве дополнительных параметров, помимо уровня креатинина ежедневно мониторировали уровень мочевины, электролитов (калий, натрий, хлор), мочевой кислоты. ХБП диагностировали согласно критериям KDIGO 2012: сохраняющиеся в течение ≥ 3 месяцев значимые для здоровья нарушения анатомического строения или функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², альбуминурия, изменения в осадке мочи, нарушение функции почечных канальцев, структурные нарушения, выявляемые при визуализирующих исследованиях, известные гистопатологические изменения (биопсия почки) или обоснованное подозрение на них, состояние после трансплантации почки) [KDIGO, 2012]. Среди пациентов с СН, включенных в исследование, 126 (62%) имели СКФ < 60 мл/мин/1.73 м² (рис.2).

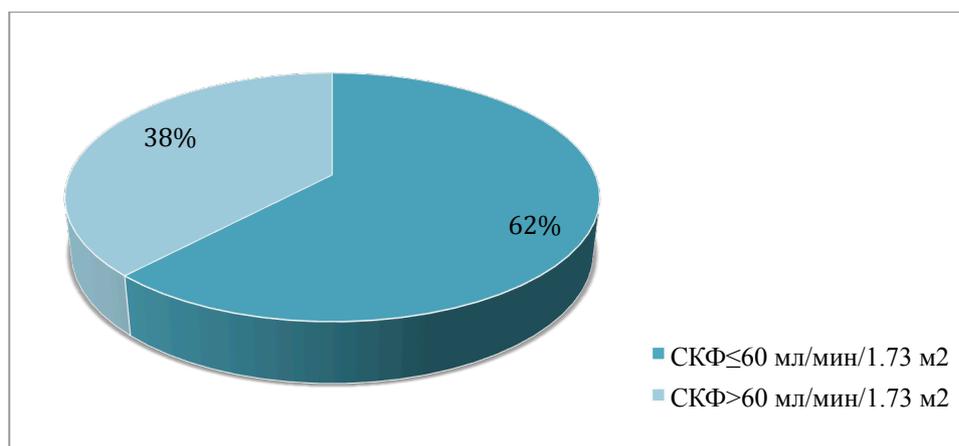


Рисунок 2 - Распределение пациентов с СН в зависимости от уровня СКФ (n=203)

Во второй части работы в открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности коррекции анемии пероральными препаратами железа (III) гидроксид полимальтозата и фолиевой кислоты у пациентов с СН, в соответствии с критериями включения и исключения, были включены для дальнейшего анализа 108 пациентов с СН и анемией. Группа коррекции анемии состояла из 27 пациентов с низкой (группа СН-нФВ) и 27 пациентов с сохранной фракцией выброса (группа СН-сФВ). Вторая группа включала 54 пациента, получавших стандартную терапию СН.

Обе группы были сопоставимы по клинико-демографическим и лабораторно-инструментальным показателям, данные приведены в таблице 2.

В группе коррекции анемии пациенты с СН-нФВ и СН-сФВ, в дополнение к основному лечению СН, получали один раз в сутки перорально препарат железа (III) гидроксида полимальтозат (в пересчете на железо - 100 мг) и, при дефиците фолатов, 0,35 мг фолиевой кислоты.

Через 3 месяца после включения в исследование (визит в клинику) оценивали тяжесть ХСН по NYHA, уровни гемоглобина, гематокрита, показатели обмена железа, содержание фолатов в сыворотке крови, нежелательные явления (повторные госпитализации по поводу ХСН, инфаркта миокарда, инсульта), а также оценивали краткосрочный и отдаленный прогнозы пациентов с СН (внутрибольничная смертность, 30-дневная и 3-х месячная смертность, повторные госпитализации по поводу ССЗ).

Таблица 2 - Клинико-демографическая характеристика и лабораторно-инструментальные данные пациентов с ХСН и анемией, включенных в исследование коррекции анемии (n=108)

Параметры	Группа коррекции анемии (n=54)	Группа стандартной терапии СН (n=54)	p
Мужчины, n (%)	42 (81%)	36 (69%)	0,09
Возраст, годы (M±SD)	64,02±9.68	63,61 ± 10.87	0,81
Вес, кг	69,89 ±9,72	72,27± 10,36	0,41
Курение, n (%)	9 (17%)	11 (21%)	0,73
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (45)	15 (36)	0,37
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	45 (87)	47 (90)	0,21

Сахарный диабет, n (%)	47 (90)	44 (85)	0,32
Хроническая болезнь почек, n (%)	36 (69)	31 (60)	0,64
Дислипидемия, n (%)	14 (25.9%)	16 (30.2%)	0.55
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	47.70 ± 12.77	49.70 ± 9.15	0,58
ЧСС, уд/мин (M±SD)	83,17 ± 17,22	87,93 ± 22,81	0.21
САД, мм рт.ст. (M±SD)	135,19 ± 23.43	136,67 ± 22.53	0,22
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	81,67 ± 10,23	79,76 ± 11,96	0.30
ФК по NYHA			
I ФК, n (%)	0 (0)	0 (0)	
II ФК, n (%)	19 (37%)	22 (42)	0,50
III ФК, n (%)	24 (46%)	23 (44)	0,53
IV ФК, n (%)	9 (17%)	7 (14)	0,46
Тест 6-ти минутной ходьбы, м	207,3± 0,54	218,1±2,6	0,64
Лабораторные показатели			
Гемоглобин, г/дл	10,93 ± 1,32	11,43 ± 1,39	0,81
Гематокрит, %	32,74 ± 3,83	34,46 ± 3,64	0,49
СКФ, мл/мин/1.73 м ²	54,81 ± 24,93	54,35 ± 31,26	0,59
Креатинин, мг/дл	1,54 ± 0,68	1,71 ± 1,06	0,90
Мочевая кислота, мг/дл	28,08 ± 15,47	29.13 ± 16.87	0,67

Статистический анализ результатов исследования. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы «STATISTICA 8.0», США для Windows. Проверку нулевой гипотезы об отсутствии различий между наблюдаемым распределением признака и теоретическим ожидаемым нормальным распределением выполняли с использованием W-критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test). Для количественных показателей рассчитывалось среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Данные представлены в виде M±SD, где M - среднее значение, SD - стандартное отклонение среднего значения. При сравнении средних значений использовался двусторонний t-критерий Стьюдента. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков и качественных переменных был использован критерий хи-квадрат (χ^2). Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Мана-Уитни в случаях отсутствия нормального распределения и парных независимых совокупностей, различия в одной группе в разных точках - по критерию Вилкоксона. При непараметрическом распределении данных для выявления зависимостей между изучаемыми параметрами проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовались процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения пограничных значений идентифицированных предикторов анемии использовался ROC-анализ. При построении ROC - моделей, касающихся взаимосвязи между полученными значимыми параметрами и развитием анемии, были получены характеристические кривые, которые не пересекали контрольную диагональ, обеспечивали чувствительность и специфичность $>50\%$, площадь под кривой $>0,6$ (как минимум удовлетворительное качество модели) при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты, тяжести, характера анемии у больных с СН

Анемия выявлена у 104 из 203 пациентов (51,2%) с ХСН и представлена легкой 98 (94,2%) и средней 6 (5,8%) степенью тяжести (рис. 3). У всех пациентов с анемией был выявлен дефицит железа, из них у 6 (5,8%) присутствовал дефицит фолатов, а у 1 (0,96%) - дефицит витамина В12.

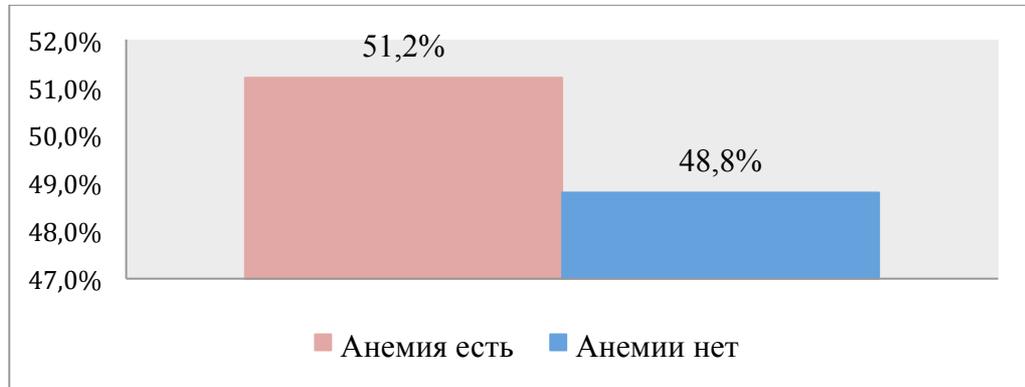


Рисунок 3 - Частота развития анемии у пациентов с ХСН в штате Керала, Индия

Изучение взаимосвязи между сердечной недостаточностью, анемией и функциональным состоянием почек.

Анемия достоверно чаще встречается среди пациентов с более тяжелым ФК ХСН по NYHA ($p < 0,05$). У 4 (40%) пациентов из 10 с I ФК, 30 (35%) из 85 со II ФК, 43 (56%) из 77 с III ФК и 25 (81%) из 31 с IV ФК соответственно ($p < 0,05$) (рис.4).

При изучении взаимосвязи между ХСН и функциональным состоянием почек было выявлено, что пациенты с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² достоверно чаще имеют более тяжелый ФК ХСН по NYHA ($p < 0,05$) (табл. 3).

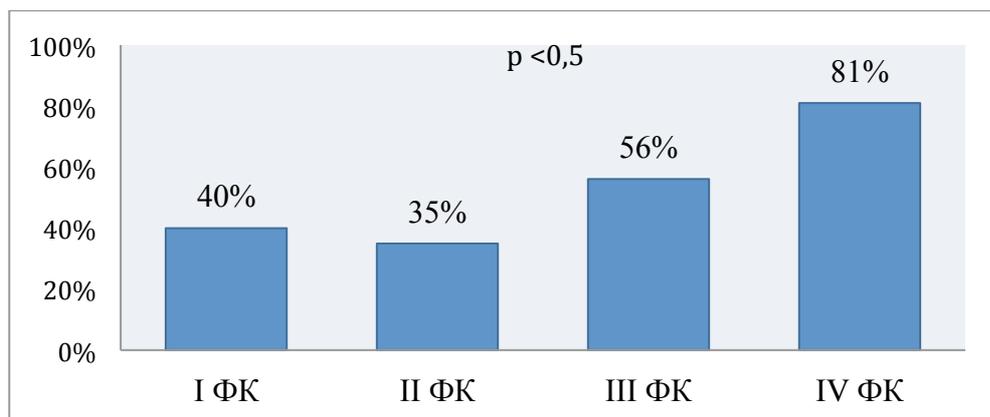


Рисунок 4 - Частота анемии у пациентов с ХСН в зависимости от ФК по NYHA

Таблица 3 - Распределение пациентов с ХСН в зависимости от ФК по NYHA и уровня СКФ (n=203)

NYHA ФК	СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м ² (n=126)	СКФ >60 мл/мин/1,73м ² (n=77)
I, n(%)	4 (40)	6 (60)
II, n(%)	45 (52.9)	40 (47.1)
III, n(%)	54 (70.1)	23 (29.9)*
IV, n(%)	23 (74.2)	8 (25.8)*

*p < 0,05 – достоверность различий между группами

Проанализирована частота развития анемии у больных с ХСН в зависимости от исходного уровня СКФ, анемия чаще развивается у пациентов с более низким уровнем СКФ (p < 0,05). Так, у 72 (69%) пациентов с анемией СКФ было ≤ 60 мл/мин/1,73м², а в группе пациентов без анемии у 54 (54%) соответственно.

Достоверных различий в уровне гемоглобина и гематокрита у пациентов с анемией и СН в зависимости от уровня СКФ не было выявлено (p > 0,05).

У пациентов с ХСН выявлена обратная зависимость между ФВ ЛЖ и СКр (p=0,021) (табл.4).

Таблица 4 - Распределение пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ и уровня креатинина (n=203)

ФВ ЛЖ	ФВ ЛЖ, n(%)	Креатинин, мг/дл
$\leq 25\%$	11 (5,4)	2.54 \pm 1.04*
26-30%	19 (9,4)	2.23 \pm 1.02
31-35%	27 (13,3)	1.95 \pm 1.13
36-40%	27 (13,3)	1.82 \pm 1.21
41-45%	28 (13,8)	1.72 \pm 1.05
46-50%	7 (3,4)	1.20 \pm 0.31*
$>50\%$	84 (41,4)	1.31 \pm 0.63*

*p < 0,05 – достоверность различий уровней креатинина при сниженной и сохранной ФВ ЛЖ

Изучение клинических ассоциаций анемии и прогноза пациентов с ХСН и анемией

Группы пациентов с СН с и без анемии были сопоставимы по полу. Пациенты с СН и анемией были старше (56,46 \pm 13,37 и 51,48 \pm 11,72 лет, p=0,002), у них чаще встречались АГ (68 и 51%, $\chi^2=4,1$; p=0,04), СД (75 и 50%, $\chi^2=9,5$; p=0,008) и известная ХБП (30 и 6%, $\chi^2=18,3$; p=0,00002). Для этой группы были характерны более высокие исходные уровни СКр (1,91 \pm 1,88 и 1,20 \pm 0,84 мг/дл, p=0,0003), мочевины (34,77 \pm 24,84 и 19,24 \pm 11,65 мг/дл, p=0,000001), более низкие исходный уровень СКФ (56,84 \pm 33,97 и 75,52 \pm 28,07 мл/мин/1.73 м², p=0,0003) и ФВ ЛЖ (35,12 \pm 12,65 и 38,17 \pm 1,07%, p=0,04).

При построении ROC - моделей, касающихся взаимосвязи между полученными значимыми параметрами и развитием анемии при СН, были выявлены клинические ассоциации анемии (p < 0,05). По результатам

многофакторного регрессионного анализа установлены клинические ассоциации анемии при ХСН в штате Керала, Индия (табл. 5).

Таблица 5 - Клинические ассоциации анемии у пациентов с ХСН в штате Керала, Индия

Параметр	Отношение шансов	95% ДИ	p
Артериальная гипертония	2,01	1,02 - 3,98	<0,05
Сахарный диабет	3,03	1,47 - 6,23	<0,05
Хроническая болезнь почек	6,80	2,59 - 17,80	<0,05
Исходный уровень СКр $\geq 1,25$ мг/дл	5,91	2,90-12,01	<0,05
Исходный уровень СКФ $\leq 54,8$ мл/мин/1,73 м ²	5,54	2,73-11,25	<0,05
Исходный уровень мочевины $\geq 19,7$ мг/дл	4,77	2,37-9,57	<0,05
Возраст $\geq 55,5$, л	2,83	1,48-5,51	<0,05

Проанализированы исходы анемии при СН: внутрибольничная смертность, 30-дневная смертность и повторные госпитализации по поводу ССЗ в течение 3 и 12 месяцев. Пациенты с анемией по сравнению с пациентами без анемии характеризуются более частыми повторными госпитализациями с ССЗ в течение 3 месяцев после выписки из стационара: 14 (45%) против 15 (14%) ($\chi^2=5,91$, $p=0,015$) (рис. 5). Достоверных различий в прогнозе пациентов через 12 месяцев не выявлено. Смертность в группах не различалась.



Рисунок 5 - Прогноз пациентов с ХСН с и без анемии в штате Керала, Индия.

Изучение эффективности коррекции анемии пероральными препаратами железа и фолиевой кислоты у больных с анемией и СН (СН-сФВ и СН-нФВ)

Уровень гемоглобина и гематокрита значительно выросли после терапии пероральными препаратами железа и фолиевой кислоты в обеих группах: в группе СН-нФВ с $10,93 \pm 1,32$ до $12,19 \pm 0,71$ мг/дл и с $32,74 \pm 3,83$ до $36,58 \pm 2,10$ соответственно; в группе СН-сФВ с $11,43 \pm 1,39$ до $12,93 \pm 0,42$ мг/дл и с $34,46 \pm 3,64$ до $38,80 \pm 1,23$ % соответственно ($p < 0,000$).

Толерантность к физической нагрузке по данным 6МТХ (6-минутный тест ходьбы) после терапии также достоверно возросла: в группе СН-нФВ $273,90 \pm 2,99$ м против $207,3 \pm 0,54$ м ($p < 0,000$), в группе СН-сФВ $281,30 \pm 3,46$ м против $218,10$

± 2.60 м ($p < 0,000$). Повышение в среднем в группе СН-нФВ составило 66.60 ± 2.66 м, а в группе СН-сФВ - 63.20 ± 1.62 м.

После коррекции анемии в группе СН-нФВ ФК по NYHA улучшили 17 пациентов (63%), а в группе СН-сФВ - 6 пациентов (22%). Динамика ФК ХСН по NYHA до и после коррекции анемии была следующей: в группе с низкой ФВ - II ФК 8 (29.6%) \rightarrow 18 (66.7%), III ФК 10 (37.0%) \rightarrow 9 (33.3%), IV ФК 9 (33.3%) \rightarrow 0 (0%); в группе с сохранной ФВ - I ФК 6 (22.2%) \rightarrow 6 (22.2%), II ФК 12 (44.4%) \rightarrow 18 (66.7%), III ФК 8 (29.6%) \rightarrow 3 (11.1%), IV ФК 1 (3.7%) \rightarrow 0 (0%) ($p < 0,05$) (рис. 6-7).

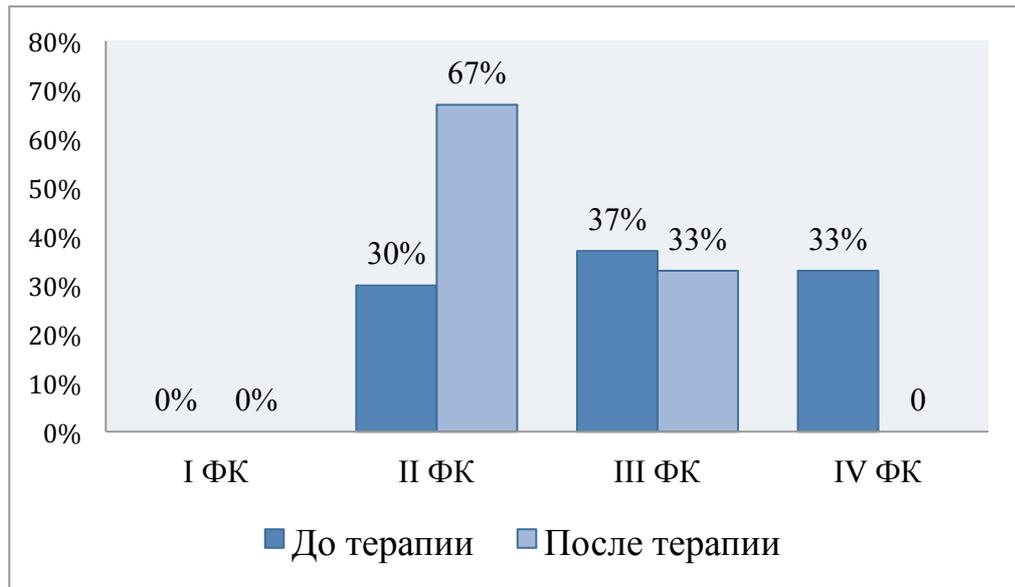


Рисунок 6 - Частота анемии у пациентов группы СН-нФВ с ХСН в зависимости от ФК ХСН по NYHA до и после терапии коррекции анемии

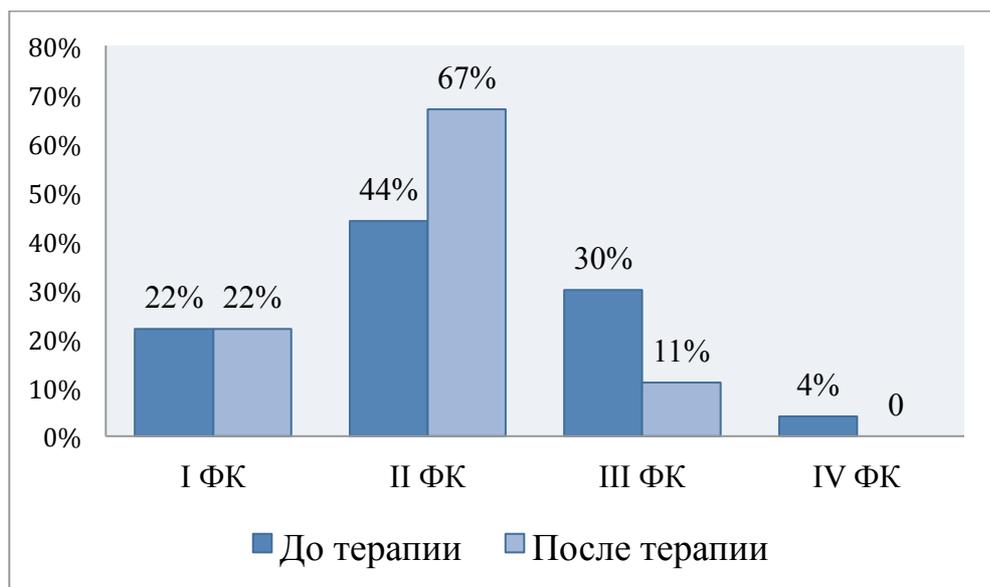


Рисунок 7 - Частота анемии у пациентов группы СН-сФВ с ХСН в зависимости от ФК ХСН по NYHA до и после терапии коррекции анемии

Изучение влияния коррекции анемии на краткосрочный и отдаленный прогнозы у пациентов с сердечной недостаточностью

Проанализирован прогноз пациентов с анемией и СН, получавших терапию пероральными препаратами железа и фолиевой кислоты в сочетании со стандартной терапией ХСН (n=54) по сравнению с пациентами с анемией и СН, получающих только терапию ХСН (n=54): внутрибольничная смертность, 30-дневная смертность и повторные госпитализации по поводу ССЗ в течение 3 мес. Пациенты без коррекции анемии по сравнению с пациентами, получавшими терапию анемии характеризуются более частыми повторными госпитализациями с ССЗ: 31 против 20 ($\chi^2=3,96$, $p < 0,05$) (рис. 8).



Рисунок 8 - Прогноз пациентов при применении перорального препарата железа и фолиевой кислоты в сочетании со стандартной терапией ХСН у пациентов с анемией и СН по сравнению с пациентами без коррекции анемии

Достоверных различий по внутрибольничной, 30-дневной и трехмесячной смертности между группами не получено.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с СН в штате Керала (Индия) анемия была выявлена в 51% случаев и была, преимущественно, легкой и средней степени тяжести, у всех пациентов с анемией был выявлен дефицит железа. Пациенты с анемией характеризовались более тяжелым ФК ХСН по NYHA.
2. Пациенты с СН со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² имели более тяжелый ФК ХСН по NYHA и большую частоту развития анемии (69% и 54%).
3. Факторами, ассоциированными с развитием анемии при СН являлись: сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, артериальная гипертензия), исходное снижение уровня СКФ ($\leq 54,8$ мл/мин/1,73м²), и возраст $\geq 55,5$ лет. Наличие анемии ассоциировалось с увеличением риска повторных госпитализаций по поводу ССЗ в течение 3 месяцев (45% и 14%).
4. Коррекция анемии с применением пероральных препаратов железа (железа (III) гидроксид полимальтозата) и фолиевой кислоты у пациентов с СН

ассоциировалось с достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, снижением ФК СН по NYHA.

- У пациентов с СН и с анемией, по сравнению с пациентами без анемии, назначение пероральных препаратов железа и фолиевой кислоты дополнительно к стандартной терапии ХСН, сопровождалось снижением повторных госпитализаций по поводу ССЗ в течение 3 месяцев (37% и 57%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- На основании установленной высокой распространенности анемии при СН в штате Керала (Индия) и клинических ассоциаций рекомендуется тщательное мониторирование уровня гемоглобина в указанной популяции пациентов с целью своевременной диагностики анемии, реализации адекватных профилактических и терапевтических стратегий и улучшения прогноза пациентов.
- Риск анемии при СН в штате Керала (Индия) повышают: сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, артериальная гипертензия), исходные лабораторные показатели функционального состояния почек (СКФ $\leq 54,8$ мл/мин/1,73м², СКр $\geq 1,25$ мг/дл, мочевина $\geq 19,7$ мг/дл) и возраст $\geq 55,5$ лет.
- Пациентам с СН и анемией в штате Керала (Индия) рекомендуется проводить коррекцию анемии пероральными препаратами железа и фолиевой кислоты в сочетании со стандартной терапией ХСН.
- Внедрение в рутинную госпитальную практику алгоритма коррекции анемии ассоциируется с повышением уровня гемоглобина, толерантности к физической нагрузке и снижением ФК ХСН по NYHA, снижением количества повторных госпитализаций по поводу ССЗ в течение 3 месяцев по сравнению с пациентами, получающими только терапию ХСН (37% и 57%).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- Казанцева Т.А. Анемия и хроническая сердечная недостаточность / Казанцева Т.А., Раджан Раджеш, Ефремовцева М.А., Александрия Л.Г., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Т. 9, № 4. - С. 116-123.
- Раджеш Р. Клинические ассоциации анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Р. Раджеш, А.А. Гаскина, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 4. – С. 12-16.
- Rajesh Rajan, Kobalava ZD, Govindan Vijayaraghavan Anemia Correction and Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Patients. J. Echocardiography. 2015;32(S4):A31–A32. DOI: 10.1111/echo.13126
- Rajesh Rajan, Kobalava ZD, Moiseyev VS, Govindan Vijayaraghavan. Left Ventricular Remodeling with Anemia Correction in Heart Failure Patients. American journal of cardiology. 2016;117(Supplement 1);S98–S99.

5. Mohammed Al Jarallah, Rajesh Rajan, Ahmed R. Al-Saber, Raja Dashti, Bassam Bulbanat, et al. Cardio-Renal Anemia Syndrome in acute heart failure patients: An Observational data from “Gulf-CARE” Heart Failure Registry. *Hypertension*. 2017; 70(Suppl 1):AP 438.
6. Rajesh Rajan, Mohammed Al Jarallah. Prognostic Risk Calculator for Heart Failure. *New Oman Medical Journal*. 2018;33(3):266-267. DOI:10.5001/omj.2018.50.
7. Mohammed Al Jarallah, Rajesh Rajan, et al. Digoxin and its impact in Acutely Decompensated Chronic Heart Failure. Abstracts. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:482. doi:10.1002/ejhf.1197.
8. Mohammed Al Jarallah, Rajesh Rajan, et al. In-hospital Mortality in Cardio-Renal Anemia Syndrome. Abstracts. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:305. doi:10.1002/ejhf.1197.
9. Mohammed Al Jarallah, Rajesh Rajan, et al. Role of Cardio-Renal Anemia Syndrome in acute heart failure. Abstracts. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:482-83. doi:10.1002/ejhf.1197.
10. Rajesh Rajan, Mohammed Al Jarallah, et al. Risk Score for Heart Failure with Reduced Ejection. Abstracts. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:337. doi:10.1002/ejhf.1197).
11. Mohammed Al Jarallah, Rajesh Rajan, et al. Impact of Cardio-Renal Anemia Syndrome in De Novo Acute Heart Failure and Acutely Decompensated Chronic Heart Failure. Abstracts. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:121-22. doi:10.1002/ejhf.1197.
12. Gaskina A., Rajesh Rajan, et al. Prevalence and Prognostic Value of Anemia in Patients with Heart Failure in South Indian State Kerala. Abstracts. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:97. doi:10.1002/ejhf.1197.
13. Rajesh Rajan, Mohammed Al Jarallah, Ahmed R Al-Saber, Raja Dashti, Bassam Bulbonat, Mustafa Ridha, Kadhim Sulaiman, Prashanth Panduranga, Alawi A Alsheikh-Ali, Khalid F AlHabib, Jassim Al-Suwaidi, Wael Al-Mahmeed, Hussam AlFaleh, Abdelfatah Elasfar, Ahmed Al-Motarreb, Nooshin Bazargani, Nidal Asaad and Haitham Amin. Cardio-renal anemia syndrome in acute heart failure. *J Clin Exp Cardiol*. 2018;9:93. DOI: 10.4172/2155-9880-C3-096.

Раджеш Раджан (Индия)

Распространенность, клинические ассоциации, прогностическое значение и коррекция анемии при сердечной недостаточности в штате Керала, Индия

У 203 пациентов с сердечной недостаточностью в штате Керала, Индия изучена частота, тяжесть, характер, клинические ассоциации и прогноз анемии. Выявлено, что анемия в штате Керала, Индия - частое осложнение при СН, наблюдается у 51% пациентов, представлена преимущественно легкой и средней степенью тяжести, во всех случаях связана с дефицитом железа. Установлено, что клиническими ассоциациями анемии при СН являются: сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, артериальная гипертония), исходные лабораторные показатели (уровень СКФ $\leq 54,8$ мл/мин/1,73м², уровень СКр $\geq 1,25$ мг/дл, уровень мочевины $\geq 19,7$ мг/дл) и возраст $\geq 55,5$ лет. Анемия ассоциируется с увеличением риска повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3 месяцев (45% и 14%). Выявлено, что внедрение в рутинную госпитальную практику алгоритма коррекции анемии с применением пероральных препаратов железа и фолиевой кислоты у пациентов с СН ассоциировалось с достоверным повышением уровня гемоглобина, толерантности к физической нагрузке, снижением ФК ХСН по NYHA, а также снижением количества повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3 месяцев по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию ХСН (37% и 57%).

Rajesh Rajan (India)

Prevalence, clinical associations, prognostic value and correction of anemia in heart failure in state Kerala, India

The prevalence, severity, character, clinical associations, and prognosis of anemia was studied in 203 patients with heart failure in state Kerala, India. It is revealed that anemia is a frequent complication of heart failure, it is observed in 51% of patients, is mainly mild and moderate in severity, and in all cases is associated with iron deficiency. Clinical associations of anemia in heart failure have been found to include: comorbidities (chronic kidney disease, diabetes mellitus, arterial hypertension), baseline laboratory parameters (GFR level $\leq 54,8$ ml/min/1.73 m², serum creatinine level $\geq 1,25$ mg/dl, urea levels $\geq 19,7$ mg / dl) and age $\geq 55,5$ years. Anemia is associated with an increased risk of re-hospitalization for cardiovascular diseases within 3 months after discharge (45% and 14%). It was revealed that the introduction of the anemia correction algorithm using oral iron and folic acid preparations in patients with HF into routine hospital practice was associated with increase in hemoglobin level and exercise tolerance, as well as decrease in functional class of CHF by NYHA, and in the number of re-hospitalizations for cardiovascular diseases within 3 months after discharge compared with patients receiving standard CHF therapy (37% and 57%).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИАПФ	Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ХБП	Хроническая болезнь почек
РКО	Российское кардиологическое общество
СД	Сахарный диабет
СКр	Креатинин сыворотки
СКФ _{СКD-EPI}	Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI
СН	Сердечная недостаточность
СН-нФВ	Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СН-сФВ	Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
ССЗ	Сердечно-сосудистое заболевание
ФВ ЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
ФК	Функциональный класс
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭХО-КГ	Эхокардиографическое исследование
ESC	European Society of Cardiology
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
НУНА	Нью-Йоркская ассоциация сердца