

# Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью

Л.Ю. Милованова, А.Ю. Николаев, Т.А. Козлова, В.В. Сафонов, Ю.С. Милованов  
Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППО, клиника нефрологии,  
внутренних и профессиональных болезней ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

## Prognostic importance of the early anaemia correction in patients with chronic renal failure on haemodialysis

L.U. Milovanova, A.U. Nikolaev, T.A. Kozlova, V.V. Safonov, Y.S. Milovanov

*Ключевые слова:* хроническая почечная недостаточность, анемия, гемодиализ, эритропоэтин, гипертрофия левого желудочка.

**Цель.** Оценить прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) на программном гемодиализе (ГД).

**Материалы и методы.** Обследованы 117 больных: I группа на момент начала лечения ГД имела уровень гемоглобина (Hb)  $\leq 80$  г/л, а II (контрольная) – уровень Hb  $\geq 100$  г/л. Никто из больных I группы лечение эритропоэтином (ЭПО) в консервативной стадии ХПН не получал. У 40 (90%) из 44 больных II группы в консервативной стадии ХПН (в течение 6–8 месяцев) проводили лечение анемии препаратами ЭПО. С момента начала лечения программным ГД у 94,5% больных I группы проводилась коррекция анемии ЭПО, а у 88,6% II группы она была продолжена. У всех больных выполнялись ЭхоКГ-исследования.

**Результаты.** Несмотря на достижение к концу 6 месяцев лечения ЭПО целевого уровня гематокрита (Ht) кардиальная смертность у больных I группы была в 2 раза выше, чем у больных II группы. Основные причины летальных исходов у больных I группы были: острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, нарушения ритма.

**Заключение.** Длительно персистирующая анемия у больных в консервативной стадии ХПН увеличивает риск кардиальной смертности во время последующего лечения ГД в 2 раза.

The aim of the work was to assess prognostic importance of early correction of anaemia in patients with chronic renal failure (CRF) on haemodialysis (HD).

117 patients participated in the trial. Patients of group I had Hb level  $\leq 80$  g/l just before the dialysis. Patients of group II (control) had Hb level  $\geq 100$  g/l. Patients of group I did not receive epoetin in pre-dialysis stage of CRF. Forty (90%) of 44 patients of group II received epoetin in pre-dialysis stage of CRF (during 6–8 months). Most (94,5%) patients of group I received epoetin from the day of beginning of haemodialysis and 88,6% patients of group II continued epoetin-therapy after it, respectively. Echocardiography was performed to all patients.

Cardiovascular death rate in group I was twice higher than that in group II, inspite of a stable target Ht level by the end of 6th month. The main causes of mortality in group I were acute coronary syndrome, heart failure and arrhythmias.

A longterm persistent anaemia in pre-dialysis patients doubles the risk of cardiac death during haemodialysis treatment.

Сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смерти больных с ХПН на программном гемодиализе (ГД) [2, 11]. В последние годы установлено, что у больных ХПН анемия приводит к гиперкинетическому типу кровообращения, способствует объемной перегрузке сердца и играет ведущую роль в формировании эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [7, 8]. При нарастании ХПН ГЛЖ прогрессирует, и частота ее обнаружения прямо пропорциональна тяжести почечной анемии [3]. По мере прогресси-

рования ГЛЖ нарастает несоответствие между резко увеличившейся массой миокарда и объемом коронарного кровотока. Гипертрофия миоцитов с последующим фиброзом интерстиция миокарда и патологической перестройкой миокардиальных артерий и артериол вызывают ишемию и гипоперфузию миокарда, что повышает риск развития острого коронарного синдрома [4, 6, 11] и внезапной смерти [3].

Принципиальным является вопрос: может ли коррекция анемии у данных больных снизить риск кар-

диальной смертности? В последних исследованиях [7] авторы, достигнув полной коррекции анемии у больных ХПН с асимптоматической кардиомиопатией, наблюдали замедление прогрессирования ГЛЖ и формирования дилатации ЛЖ. Более раннее многоцентровое исследование [4] у диализных больных с клиническими признаками кардиальной патологии было прекращено в связи с повышенной кардиальной смертностью и высокой частотой тромбозов сосудистого доступа в группе больных с целевым гематокритом 42%.

Задачи настоящего исследования:

1. Определить выживаемость больных ХПН на программном ГД в зависимости от тяжести исходной анемии.
2. Выделить основные причины кардиальной смертности у больных с ЭПО-дефицитной анемией.

### Материал и методы

Обследованы 117 больных, находящихся на лечении программным ГД более 1 года. Из исследования исключены больные с диабетической нефропатией, активностью нефрита, а также белково-энергетической недостаточностью (синдром malnutrition). Больные разделены на 2 группы в зависимости от уровня гемоглобина (Hb). I группу составили 73 больных (средний возраст на момент начала ГД  $39,2 \pm 14,33$  года) с уровнем гемоглобина  $\leq 80$  г/л, II (контрольную) группу – 44 больных (средний возраст  $45,8 \pm 15,09$  г.), у которых Hb был  $\geq 100$  г/л. Никто из больных I группы лечение ЭПО в консервативной стадии ХПН не получал. У 40 (90%) из 44 больных II группы в консервативной стадии ХПН (в течение 6–8 месяцев до начала лечения программным ГД) проводили лечение анемии отечественным препаратом эритроцимом в дозе 1000–2000 ед./нед. подкожно. Одновременно больные II группы принимали 100 мг/нед. железа сахарат (феррум Лек) перорально.

С момента начала лечения программным ГД у 69 (94,5%) больных I группы проводилась ЭПО-терапия, у 39 (88,6%) II группы она была продолжена. Использовались отечественные (эритроцим) или зарубежные (эпрекс фирмы «Янсен Силаг», Швейцария) образцы ЭПО. Начальная доза препарата у большинства больных равнялась 50–100 ед./кг в неделю п/к. При отсутствии в течение 2 недель изменений Hb и гематокрита (Ht) (менее 3 г/л или 1% в 14 дней) доза препарата увеличивалась вдвое. Наряду с ЭПО больным в/в вводили феррум Лек по 50 мг/нед.

У всех больных определяли уровень Hb, Ht, параметры формулы крови и биохимии крови, остаточную функцию почек, АД. Запасы железа в организме оценивали по содержанию ферритина в сыворотке, коэф-

фициенту насыщения трансферрина железом и по содержанию гипохромных эритроцитов. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «Acuson 128XP/10» (США). Определяли конечный систолический, диастолический объемы и размеры левого желудочка (КСО, КДО и КСР, КДР, толщину ЗСЛЖ), фракцию выброса (ФВ). Систолическую дисфункцию диагностировали при ФВ  $< 45\%$ . Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ  $\geq 134$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\geq 110$  г/м<sup>2</sup> у женщин. Относительную толщину стенок (ОТС) левого желудочка рассчитывали по удвоенной толщине задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ)/КДР [3]. У пациентов с нормальной геометрией ЛЖ ОТС  $< 45$  при нормальном ИММЛЖ. Концентрическую ГЛЖ левого желудочка диагностировали при ОТС  $\geq 0,45$  и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ – при ОТС меньше 45 и увеличенном ИММЛЖ [2]. На момент начала лечения программным ГД группы больных были сопоставимы по выраженности гиперфосфатемии, артериальной гипертензии, остаточной функции почек, а также по адекватности диализного лечения (среднее значение Kt/V =  $1,15 \pm 0,25$  и  $1,2 \pm 0,19$  соответственно в I и II группах). Расчет выживаемости больных проводился по методу Каплана–Майера. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «SPSS for Windows».

### Результаты и их обсуждение

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что уже к началу диализного лечения преобладающее число пациентов I группы имели клинические признаки и

Таблица 1

Клинические и эхокардиографические показатели больных ХПН с различной выраженностью анемии в начале лечения программным ГД

Показатели	Группы больных				p
	n	I (Hb $\leq 80$ г/л)	n	II (Hb $\geq 100$ г/л)	
Систолическое давление, мм рт. ст.	73	$151,6 \pm 12,7$	44	$144,5 \pm 13,8$	$>0,05$
Диастолическое давление, мм рт. ст.	73	$87,5 \pm 18,24$	44	$85,6 \pm 13,44$	$>0,05$
КДР, мм	20 50	$59,2 \pm 0,3$ $52,0 \pm 0,5$	30	$48,4 \pm 0,25$	$<0,01$ $>0,05$
ОТС	20 50	$0,44 \pm 0,01$ $0,50 \pm 0,05$	30	$0,49 \pm 0,02$	$<0,05$ $>0,05$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	20 50	$135,4 \pm 1,4$ $143,8 \pm 1,2$	30	$140,2 \pm 1,3$	$<0,05$ $<0,05$
ФВ, %	20 50	$44,5 \pm 1,3$ $58,2 \pm 0,64$	30	$62,4 \pm 1,9$	$<0,001$ $<0,05$
Количество приступов стенокардии в неделю	24	$4,4 \pm 0,9$	2	$1,5 \pm 0,12$	$<0,05$
Стабильная стенокардия, %	16	22	2	4,5	$<0,01$
Нестабильная стенокардия, %	7	9,6	0	0	
Инфаркт миокарда, %	1	1,4	0	0	

Примечание. КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; p – достоверность различия между показателями I и II групп.

Таблица 2  
**Результаты лечения анемии у больных ХПН на программном ГД**

Группы больных	Гематокрит на момент начала лечения ГД (%)	Число больных, получающих ЭПО (%)	Число больных, у которых проводились гемотрансфузии (%)	Гематокрит после 6 мес. лечения ЭПО (%)
I (n = 73) Hb ≤ 80 г/л	22,5 ± 4,25	94,5	16,4	32,6 ± 4,12
II (n = 44) Hb ≥ 100 г/л	31,2 ± 1,4	65,9	4,5	33,4 ± 1,2
p	<0,05	<0,05	<0,001	>0,05

Примечание. n – число больных; Hb – гемоглобин; ЭПО – эритропоэтин; ГД – гемодиализ; p – достоверность различий между показателями I и II групп.

симптомы кардиоваскулярной патологии. Так, у 24 (32,8%) больных I группы регистрировались приступы стенокардии. Частота приступов стенокардии и их тяжесть коррелировала с длительностью анемии и ее выраженностью ( $r = -0,926$ ;  $p < 0,01$ ). У 3 (4,1%) больных I группы выявлялись нарушения сердечного ритма и у 1 больного транзиторные эпизоды очаговой ишемии миокарда (депрессия сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ). У 20 (27,4%) больных I группы регистрировалась эксцентрическая форма ГЛЖ со снижением фракции выброса и формированием ЗСН. При этом у 18 (24,6%) из них лечение ГД осложнялось эпизодами интрадиализной гипотонии. В то же время среди больных II группы, у которых коррекция анемии проводилась в консервативной стадии ХПН, на момент начала лечения ГД ИБС выявлялась только у 2. У больных II группы менее выраженными были и изменения структурно-функционального состояния миокарда.

К 6 месяцам лечения у всех диализных больных Ht превысил 30% (табл. 2) и улучшились другие показатели гемопоэза. У 12 (16,4%) больных I группы и у 2 (4,5%) больных II группы в начале диализной терапии по экстренным причинам (желудочно-кишечное кровотечение, кровопотеря во время операции по созданию сосудистого доступа, тромбирование экстракорпоральной системы) проводились гемотрансфузии. В то же время ни у кого из наблюдавшихся больных не было абсолютной рефрактерности к ЭПО. У 10 больных I группы и у 2 больных II при достижении целевого Ht (33%) усугублялась артериальная гипертония (АГ), что потребовало усиления гипотензивной терапии и увеличения ультрафильтрации во время ГД, а также снижения дозы ЭПО из-за быстрого нарастания уровня Hb. Других осложнений от ЭПО-терапии не зарегистрировано.

Коррекция анемии у диализных больных повысила переносимость физических нагрузок, уменьшила частоту приступов стенокардии в неделю и, таким образом, потребность в приеме нитратов. Эти положительные эффекты ЭПО-терапии особенно отчетливо выявлялись у больных II группы, у которых полностью прекратились приступы стенокардии. Из 20 больных I группы с эксцентрической формой уремиической кардиомиопатии у 12 под влиянием ЭПО-терапии улучшилась систолическая функция сердца: уменьшились размеры ЛЖ (в среднем на 12,2%), снизились ударный и минутный объемы, увеличилась фракция выброса (в среднем на 14,5%), стали реже наблюдаться эпизоды интрадиализной гипотонии, а у 6 пациентов

– полностью прекратились. Однако коррекция анемии не повлияла на регресс уремиической дилатационной кардиомиопатии с ЗСН, ИБС у остальных 8 больных I группы. Они умерли в течение первого года диализного лечения от безболевого инфаркта миокарда и кардиогенного шока, тяжелых нарушений сердечного ритма. Несмотря на достижение к концу 6-го месяца лечения ЭПО целевого уровня Ht, у остальной части больных I группы продолжала формироваться концентрическая форма ГЛЖ на фоне прогрессирующего коронарного и церебрального атеросклероза и кальциноза коронарных артерий, увеличения систолического АД. В целом кардиальная смертность у больных I группы была в 2 раза выше, нежели у больных II группы (рис. 1). Основными причинами летальных исходов у больных I группы были острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, нарушения ритма, острое нарушение мозгового кровообращения.

## Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило данные [7] об эффективности коррекции анемии в консервативной стадии ХПН. Так, в I группе больных, поступивших на лечение ГД с выраженной анемией, эксцентрическая форма уремиической кардиомиопатии составила 27,4%, а частота ИБС – 41,4%, в то время как во II группе больных, у которых проводилась додиализная коррекция анемии, эксцентрическая ГЛЖ не выявлена ни у одного больного, а ИБС зарегистрирована только у 2. Коррекция анемии ЭПО оказывает задерживающее влияние на развитие эксцентрической ГЛЖ [2, 8, 11], снижает риск смерти от ИБС, что объясняют [2, 7, 9] уменьшением ишемии миокарда, стабилизацией центральной гемодинамики, сердечного ритма [1, 2]. Однако сегодня ЭПО применяется в консервативной стадии ХПН в Западной Европе

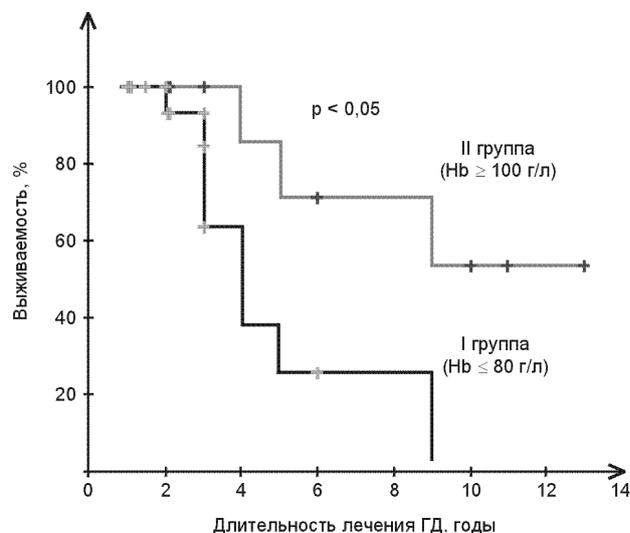


Рис. 1. Выживаемость больных на ГД в зависимости от исходного уровня Hb крови (P – достоверность различия между группами; ГД – гемодиализ; Hb – гемоглобин)

у 50% больных, а в США – у 23% [10].

У больных ХПН, находящихся на программном ГД, влияние коррекции анемии на кардиальную смертность, по-видимому, зависит от исходной тяжести ГЛЖ и нарушений коронарного кровотока [2, 5, 6]. Тяжелая дилатационная кардиомиопатия с застойной сердечной недостаточностью, ИБС, выявленная нами у 20 больных I группы, несмотря на быстрое достижение целевого Ht, регрессировала лишь у 12 больных. Наши результаты свидетельствуют о том, что длительно персистирующая анемия у больных ХПН увеличивает риск кардиальной смертности в 2 раза. Основными причинами увеличения смертности являются: ИБС, сердечная недостаточность, нарушения ритма. Наши результаты подтверждают данные [7] о необходимости добиваться ранней полной коррекции Hb с целью профилактики развития эксцентрической ГЛЖ и прогрессирования ИБС. С другой стороны, применение ЭПО в консервативной стадии ХПН является более сложной задачей. Так, труднее контролировать гипертонию, а это особенно важно, чтобы не допустить ускорения темпов прогрессирования ХПН. Следует учитывать также высокую стоимость препаратов ЭПО.

### Выводы

1. Длительно персистирующая анемия у больных в консервативной стадии ХПН увеличивает риск кардиальной смертности во время последующего лечения ГД в 2 раза.
2. Частота приступов стенокардии и их тяжесть у больных ХПН коррелируют (обратная зависимость) с длительностью анемии и ее выраженностью.
3. Основными причинами увеличения смертности

больных с анемией на хроническом ГД являются: ИБС, сердечная недостаточность, нарушения ритма.

### Литература

1. Дядык АИ, Багрий АЭ, Яровая ИА и др. Ишемическая болезнь сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. Тер. арх. 1998; 6: 74–77.
2. Екард К-У. Сердечно-сосудистые последствия почечной анемии и терапия эритропоэтином. Нефрология и диализ 2000; 3: 181–188.
3. Шутков АМ, Ермоленко ВМ. Диагностика гипертрофии левого желудочка. Нефрология и диализ 2002; 2: 128–130.
4. Bessarab A, Kline B.W., Broune J.K. et al. The effect of normal as compared with normal hematocrit in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis. Epoetin N Eng J Med 1998; 339: 584–590.
5. Foley RN, Parfrey PS, Mordan J. et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. Kidney Int 2000; 58: 1325–1335.
6. Foley RN, Parfrey PS, Harnett J.D. et al. The impact of anaemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1996; 28: 53–61.
7. Furland M, Linde T, Ahlmen J. A randomized controlled trial of hemoglobin normalisation with epoetin alfa in predialysis and dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 353–361.
8. Ganau A, Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1550–1558.
9. Parfrey PS, Foley RN, Harnett J.D. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1277–1285.
10. Valderrabano F, Horl W.H., Macdougall I.C. Pre-dialysis survey on anaemia management. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 89–100.
11. Wachtell K, Bella J.N., Liebson P.R. et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population: the LIFE study. Hypertension 2000; 35: 6–12.