

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЕЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЦИТОКИНОВ И ЭРИТРОПОЭТИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

К.Х.Захидова*

*e-mail: zahidova-kamala@rambler.ru

Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра кардиологии, Баку, Азербайджан

Анемия широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – от 7 до 50%. Имеет большое клиническое значение и при этом является независимым предиктором смертности

Цель исследования - установить роль взаимоотношений между уровнями патологических цитокинов и эритропоэтина у больных хронической сердечной недостаточностью с анемией, а также доказать важность этой связи для необходимости назначения эритропоэтин стимулирующих средств.

Материал и методы. Обследовано 94 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по критериям New York Heart Association (NYHA) III-IV функциональный класс (ФК) с анемией. Средний возраст больных составил $59,7 \pm 1,6$ года. Из них 55 мужчин и 39 женщины. У всех больных диагностировалась анемия при уровне гемоглобина (Hb) у мужчин менее 120 г/л и у женщин менее 110 г/л. Метоксиполиэтилен гликолэпоэтин бета (МЭБ) назначалась больным без дефицита железа. Все больные были а рандомизированы на 2 группы: I группа - 46 пациентов и II группа - 48 пациентов. I группа больных получали традиционную терапию, включающую ингибиторы АПФ, дигоксин, β -блокаторы, диуретики, а II группа традиционную терапию и МЭБ в дозе 0,60 мг/кг (50 ЕД) 1 раз в месяц подкожно в течении 6 месяцев.

Результаты. В II группе больных с ХСН с анемией по сравнению с I группой уровень Hb поднялся на 22,4% ($p < 0,05$), а уровень эритропоэтина в сыворотке крови поднялся до нормальных цифр - $29,3 \pm 4,3$ ($p < 0,001$). Причем повышение уровня эритропоэтина в сыворотке крови вызвало подавление цитокиновой активации, наблюдалось снижение интерлейкин (ИЛ-1) на 36,6% ($p < 0,001$), ИЛ-6 - на 54,3% ($p < 0,05$), фактор некроза опухоли (ФНО- α) - на 48,3% ($p < 0,05$). Положительному гемодинамическому эффекту сопутствовал отчетливый положительный клинический эффект снижением на 32-35% суточной потребности в диуретиках, а также улучшением качества жизни. Уровень Hb в I группе увеличился достоверно до 103,5 г/л, а во II группе получившую терапию МЭБ – достоверно до 114,1 г/л.

Заключение. У больных хронической сердечной недостаточностью с анемическим синдромом эритропоэтиновая недостаточность усиливает цитокиновую агрессию, которая ухудшает клиническую картину заболевания. Коррекция анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ, эффективно устраняет эритропоэтиновую недостаточность и связанную с ней цитокиновую агрессию, анемию у больных ХСН с анемией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, эритропоэтин, дефицит железа, патологические цитокины.

Анемия широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – от 7 до 50%. Имеет большое клиническое значение и при этом является независимым предиктором смертности [1]. В

исследовании Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) установлено, что при снижении гематокрита на 1% риск смерти у больных с ХСН, III-IV функциональный класс (ФК) (по классификации New York Heart Association (NYHA)) возрастает на 11% [2]. Из возможных причин анемии большой интерес представляет повышение продукции патологических цитокинов (ПЦ), альфа фактора некроза опухоли – (α -ФНО), способного вызвать как иммунодепрессию, так и снижение активности эритропоэтина (ЭПО), образования эритроцитов в красном костном мозге и метаболизма железа [3]. A.Volger и др. у больных с тяжелой ХСН установили тесную взаимосвязь между уровнем циркулирующего α -ФНО и уровнем гемоглобина (Hb) [4]. Активация α -ФНО снижает чувствительность рецепторов к ЭПО, нарушает высвобождение и утилизацию железа [5]. Клиницисты обратили свое внимание на роль ЭПО, его дисфункции. Развитие анемии у пациентов с ХСН может быть с низким или повышенным ЭПО [6]. По имеющимся литературным данным, у пациентов ХСН IV ФК уровень ЭПО в плазме возрастает в 6 раз [7]. С другой стороны у больных ХСН в 37% случаев встречается дефицит железа (ДЖ). Е.А.Yankowska и др. в своих исследованиях показали значительно меньшую выживаемость пациентов ХСН с ДЖ по сравнению с больными без ДЖ. Причём, в этом же исследовании было указано, что пациенты без анемии в 32% случаев имели ДЖ [8].

Растущее осознание того, что СН, почечная недостаточность (ПН) и анемия часто сопутствующие заболевания, которые могут взаимно усугубиться в порочном круге, пришедшего к концепции кардиоренального анемического синдрома (КРАС), предложенного D.S.Silverberg [9,10]. Далее в 2011 году клиницисты этот синдром дополнили прибавлением железодефицита – кардиоренальный анемический железодефицитный синдром (КРАЖДС) [10].

Таким образом, как было указано выше, в этой проблеме много противоречивых мнений, как в установлении патогенетических звеньев анемии так и в терапевтической тактике. Должна ли лечебная тактика быть направлена на подавление цитокиновой агрессии или устранение ЭПО-вой дисфункции.

Цель исследования – установить взаимосвязь между уровнями циркулирующих ПЦ и ЭПО у больных с ХСН с анемией, а также дать оценку данной связи для разработки у них лечебной тактики.

Материал и методы. Обследовано 94 больных ХСН по критериям New York Heart Association (NYHA) III-IV функциональный класс (ФК) с анемией. Средний возраст больных составил $59,7 \pm 1,6$ года. Из них 55 мужчин и 39 женщины (табл.1). У всех больных диагностировалась анемия при уровне гемоглобина (Hb) у мужчин менее 120 г/л и у женщин менее 110 г/л. Причиной ХСН являлась ишемическая болезнь сердца (ИБС) (постинфарктный кардиосклероз) $n=45$, либо ИБС с сахарным диабетом (СД) 2 типа $n=15$, с артериальной гипертонией (АГ) $n=14$, либо ИБС+АГ+СД $n=20$. Всех больных разделили на 2 рандомизированные группы: в I группу вошли 49 больных ХСН с, получавших базисную терапию ХСН, а во II группу (основную группу) вошли 45 больных ХСН с анемией получавшие с базисными препаратами в комбинации метоксиполиэтилен гликолизэпоитин бета (МЭБ). В таблице 1 дана клиническая характеристика обследованных больных.

Таблица 1.

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	I группа (n=49)		II группа, получившая терапию МЭБ (n=45)	
	Абс.	%	Абс.	%
Возраст, годы	$60,7 \pm 1,6$	-	$58,3 \pm 14$	
Мужчины	30	61,2	25	55,6
Женщины	19	38,7	20	44,5
Перенесенный ИМ	22	47,8	23	47,9
Артериальная гипертензия	24	52,1	20	41,6
ИБС+АГ	8	17,3	6	12,5
ИБС+СД 2 типа	8	17,3	7	14,5
ИБС+СД+АГ	11	23,9	9	18,7
Нарушения ритма сердца: ЖЭ II-IV градации по Lown	23	50	14	29,1
Перенесенные АКШ	2	4,3	5	10,41
Ангиопластика КА	7	15,2	6	12,5
Курение	12	26	7	14,5
Предшествующее лечение:				
Ингибиторы АПФ	12	26	10	20,8
Нитраты	4	8,6	2	4,16
Диуретики	42	91,3	46	95,8

Дигоксин	21	45,6	24	50
β-блокаторы	10	21,7	8	16,6

Примечание. МЭБ – метоксиполиэтиленгликол-эпоэтин бета; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; КА – коронарные артерии; АПФ – ангиотензин превращающий фермент.

Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) для пациентов для III ФК 40% или меньше, для IV ФК 30% и меньше. У всех больных определяли уровни ферритина, трансферрина, эритропоэтина, N terminal pro brain natriumretic peptide (NT pro BNP), ПЦ до и после 6 мес. лечения (табл.2). ПЦ сыворотки крови – интерлейкин-1(ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ФНО-α, определяли посредством коммерческих тест-систем с помощью иммуноферментного анализа по стандартной методике на автоматических анализаторах. Уровень NT pro BNP в крови определяли иммобилизацией антител посредством реактива “Biomedica” (Австрия). Уровень ЭПО и ферритина в крови определяли на автоматических анализаторах иммуноферментным методом. Лабораторно-функциональные параметры обследованных больных даны в таблице 2.

Таблица 2.

Лабораторно-функциональная характеристика обследованных больных

Лабораторные показатели	I группа ХСН с анемией исходно (n=49)	II группа ХСН с анемией исходно (n=45)
Гемоглобин, г/л	100,6±9	93,2±10
Эритропоэтин, МЕ/мл	2,01±0,3	1,87±0,1
Ферритин плазмы, мкг/л	103,7±13,1	104,3±18,5
Насыщение трансферрина, %	27,5±11,3	26,8±6,4
ИЛ-1β, пг/мл	9,46±1,16	7,04±0,71
ИЛ-6, пг/мл	12,41±2,21	11,8±2,6
ФНО-α, пг/мл	10,41±2,91	11,67±3,1
С-реактивный протеин, мг/мл	8,4±4,3	9,1±4,3
NT pro BNP фмоль/мл	374,3±73	387,4±52,3
Аланин аминотрансфераза	21,4±11,2	18,3±7,9
Аспартат аминотрансфераза	22,1±9,8	21,4±6,8
Креатинин, мг/дл	0,8±0,02	0,7±0,01
Скорость клубочковой фильтрации	65,2±20,4	64,2±20,8
Функциональные показатели:		
ФВЛЖ, %	30,1±3,4	31,5±4,2

Вес, кг	78,0±13,1	76,5±12,8
Артериальное давление, мм Hg		
Систолическое	118±14	119±13
Диастолическое	70±10	72±9
Пульс, уд/мин	85±10	93±3,6
6-минутный прогулочный тест, м	232±11	231±10

Примечание. ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа; NT pro BNP – N terminal pro brain natriuretic peptide; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

МЭБ назначался больным без ДЖ. ДЖ считался при уровне ферритина менее 100 мкг/л и 299 мкг/л, если насыщение трансферрином менее 20%.

Согласно протоколу исследования критериями исключения явились тяжелая или злокачественная АГ, острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 12 мес., острый ИМ давностью 6 мес, острый коронарный синдром, обструктивные заболевания легких, психические расстройства.

Все пациенты, включенные в протокол исследования до начала программы лечения получали следующую медикаментозную терапию: ингибиторы АПФ, пролонгированные нитраты, диуретики, дигоксин, β -адреноблокаторы. МЭБ назначался больным 1 раз в месяц в дозе 0,60 мкг/кг подкожно (50 ЕД) на протяжении 6 мес. Если уровень гемоглобина увеличивался менее чем на 10 г/л в течение месяца, то дозу увеличивали примерно на 25% каждый месяц, пока не будет достигнут индивидуальный целевой уровень Hb. Если скорость увеличения уровня Hb превышает 20 г/л в месяц или концентрация Hb увеличивается и приближается к 120 г/л, то дозу снижали примерно на 25%. Если уровень Hb продолжал увеличиваться, то лечение прерывали до тех пор, пока Hb не начнет снижаться.

Клиническую эффективность, лабораторно-функциональные показатели и безопасность назначения МЭБ оценивали на фоне использования базовой традиционной терапии ХСН. Учитывали самочувствие пациентов, исходный уровень и динамику толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой.

Наблюдение пациентов в процессе лечения МЭБ продолжали 6 мес. Исходно и через 6 месяцев наблюдения проводили клинико-функциональные и лабораторные исследования.

Каждый больной давал свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. На протяжении исследования пациенты вели дневники наблюдения, в которых ежедневно фиксировали сведения о самочувствии, толерантности к физической нагрузке, самостоятельно измеренном артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. При клинической оценке критериями хорошего эритропоэтического эффекта МЭБ считали повышение уровня Hb, регресс симптоматики СН, снижение суточной потребности в диуретиках, а также повышение толерантности к физической нагрузке – на 30-40% и более, удовлетворительным – на 20-30%, неудовлетворительным менее чем на 20% по сравнению с исходными данными. Качество жизни (КЖ) больных с ХСН оценивали с помощью специализированного Миннесотского опросника на КЖ при СН (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLWHFQ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, описывали средним (M) и среднеквадратичным отклонением (SD). Данные представлены в виде $M \pm m$. Данные анализировали с использованием парного критерия Стьюдента. Взаимосвязь между уровнями эритропоэтина и цитокинов изучалась с помощью корреляционного анализа. Для сравнения количественных признаков при распределении, отличном от нормального, использовали тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Результаты полученных исследований показаны в таблицах 3 и 4. Анализ полученных результатов показал, что у больных ХСН с анемией наблюдается снижение в плазме уровня ЭПО до $2,01 \pm 0,3$ МЕ/мл и $1,87 \pm 0,1$ МЕ/мл соответственно, что сопровождается с резкой цитокиновой агрессией: повышение ИЛ-1 до $9,46 \pm 1,16$ пг/мл и $7,04 \pm 0,71$ пг/мл соответственно, ИЛ-6-

до $12,41 \pm 2,2$ пг/мл и $11,8 \pm 2,6$ пг/мл, $10,41 \pm 2,9$ пг/мл и $11,67 \pm 3,1$ пг/мл. Активация ПЦ в свою очередь приводит к еще более значительному ухудшению клинической симптоматики ХСН. Однако взаимосвязь между ЭПО и ПЦ после лечения в I группе сохраняется и меняется во II группе иначе, что связано с назначением МЭБ. В I группе в результате лечения уровень ЭПО остался достоверно низким – $2,1 \pm 0,01$ ($p < 0,01$), что отразилось на недостоверном повышении Нб. А также наблюдалось недостоверное снижение ИЛ-1 β до $7,01 \pm 1,1$, ИЛ-6 до $8,22 \pm 1,8$, ФНО- α до $8,23 \pm 2,8$. Таким образом, отсутствие положительной динамики в клинической картине больных ХСН с анемией в I группе, было доказано недостоверным снижением уровня NT pro BNP. До $231,7 \pm 21,5$. Во II группе больных ХСН происходит достоверное повышение ЭПО до $29,3 \pm 4,3$ ($p < 0,001$), ИЛ-1 β снижается до $4,47 \pm 0,01$ ($p < 0,002$), ИЛ-6 до $5,4 \pm 1,02$ ($p < 0,05$), ФНО- α снижается до $6,04 \pm 1,1$ ($p < 0,05$). Улучшение клинической симптоматики ХСН подтверждает уровень NT pro BNP до $198,1 \pm 30,3$ фмоль/л. У всех пациентов отмечена хорошая переносимость МЭБ. Систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в процессе наблюдения фактически нормализовались или остались в норме.

Уровень Нб в I группе увеличился недостоверно до $103,5$ г/л, а в группе получившую терапию МЭБ – достоверно возрос до $114,1$ г/л.

Таблица 3.

Лабораторные показатели пациентов ХСН с анемией до и после 6-месячной терапии в I группе

Лабораторные показатели	I группа ХСН с анемией исходно (n=49)	I группа ХСН с анемией после 6-месячного наблюдения на фоне базисной терапии (n=49)	Δ , %	p1
Гемоглобин, г/л	$100,6 \pm 9$	$103,5 \pm 13$	2,8	нд
Эритропоэтин, МЕ/мл	$2,01 \pm 0,03$	$2,1 \pm 0,01$	4,4	$p < 0,01$
Ферритин плазмы, мкг/л	$103,7 \pm 13,1$	$107,8 \pm 16,1$	3,9	нд

Насыщение трансферрина, %	27,5±11,3	Более 20%	Более 20%	
ИЛ-1β, пг/мл	9,46±1,15	7,01±1,10	-25,8	нд
ИЛ-6, пг/мл	12,41±2,21	8,22±1,8	-33,7	нд
ФНО-α, пг/мл	10,41±2,91	8,23±2,8	-20,9	p<0,1
NT pro BNP, фмоль/мл	374±73	231,7±21,5	-38	p<0,1
С-реактивный протеин, мг/мл	8,4±4,3	6,2±0,5	-26,2	p1<0,1
Аланин аминотрансфераза	21,4±11,2	16,8±3	-21,4	p1>0,05
Аспартат аминотрансфераза	22,1±9,8	19,1±3,8	-13,6	p1>0,05
Креатинин, мг/дл	0,8±0,02	0,5±0,07	-37,5	p1<0,05
Скорость клубочковой фильтрации, мл/с	65,2±20,4	70,1±18,4	7,5	p1>0,05
Функциональные показатели:				
ФВЛЖ, %	30,1±3,4	35,6±2,8	18,2	p1>0,1
6-минутный прогулочный тест, м	232±45	386±68	66,3	p1>0,05

Примечание. ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; NT pro BNP – N terminal pro brain natriuretic peptide; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4.

Лабораторные показатели пациентов ХСН с анемией до и после 6-месячной терапии МЭБ во II

Лабораторные показатели	II группа исходно (до лечения) (n=45)	II группа после 6- месячного лечения МЭБ (n=45)	Δ, %	p2
Гемоглобин, г/л	93,2±6,8	114,1±5,2	22,4	p2<0,02
Эритропоэтин, МЕ/мл	1,87±0,1	29,3±4,3	1466	p2<0,001
Ферритин плазмы, мкг/л	104,3±1,5	109,3±2,1	4,7	p2=0,05
Насыщение трансферрина, %	26,8±6,4	Более 20%	Более 20%	
ИЛ-1β, пг/мл	7,04±0,71	4,47±0,01	-36,6	p2<0,001
ИЛ-6, пг/мл	11,8±2,6	5,4±1,02	-54,3	p2<0,05
ФНО-α, пг/мл	11,67±3,1	6,04±1,06	-48,3	p2<0,05
NT pro BNP, фмоль/мл	387,4±52,3	198,1±30,3	-48,9	p2<0,01
С-реактивный протеин, мг/мл	9,1±4,3	3,4±0,07	-62,7	p2>0,05
Аланин аминотрансфераза	18,3±1,7	13,4±1,4	0,54	p2<0,05
Аспартат аминотрансфераза	21,4±2,8	17,81±0,7	-16,8	p2<0,1
Креатинин, мг/дл	0,7±0,01	0,38±0,03	-45,8	p2<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мм/с	64,2±5,6	82,5±4,8	25,8	p2<0,02

Функциональные показатели				
ФВЛЖ, %	31,5±2,2	37,5±1,8	19,04	p2<0,05
6-минутный прогулочный тест, м	231±10	408±79	76,6	p2<0,05

Примечание. МЭБ – метоксиполиэтиленгликол-эпоэтин бета; ИЛ-1 – интерлейкин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа; NT pro BNP – N terminal pro brain natriuretic peptide; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Динамика ЭПО, ферритина, NTproBNP и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО в сыворотке крови у больных обеих групп в процессе 6-ти месячной терапии представлены в таблицах 3,4.

Под влиянием МЭБ произошло достоверное повышение Hb во II группе больных по сравнению с I группой до 113,7±25 г/л, на 22,4 % (p<0,02), а уровень ЭПО поднялся до 29,3±4,3 МЕ/мл (p<0,001) по сравнению с I группой, где наблюдалась эритропоэтиновая недостаточность. Причем повышение ЭПО сопровождалось недостаточным снижением уровня ферритина до 109,3±2,1 мкг/л при насыщении трансферрина более 20%. Во II группе повышение уровня ЭПО в сыворотке крови вызвало подавление цитокиновой активации, наблюдалось снижение ИЛ-1 на 36,6% (p<0,001), ИЛ-6 – на 54,3% (p<0,05), ФНО- α – на 48,3% (p<0,05). Происходящие изменения повлияли на уровень NT pro BNP в крови, который снизился на 48,9% (p<0,01). Положительные результаты вызвали уменьшение С-реактивного протеина, креатинина в сыворотке крови, а также повысили скорость клубочковой фильтрации на 25,8%. Причем анализ результатов снижения цитокиновой агрессии показал, что под влиянием МЭБ снизились уровни ИЛ-1 на 36,6%, ИЛ-6 - на 54,3% и ФНО- α на 48,3%. Таким образом, терапия ЭПО способствует активации ЭПО рецепторов и синтезу ЭПО, которое вызывает подавлению цитокиновой агрессии, а коррекция последней является важным звеном в лечении ХСН. В целом, снижение активации противовоспалительных цитокинов сопровождалось обратным развитием клинических симптомов СН, регрессом ремоделирования ЛЖ, в связи с чем ФВЛЖ увеличилась на 19,04% (с 31,5±2,2

до $37,5 \pm 1,8$) во II группе ($p < 0,05$), а в I группе отмечалось ее повышение на 18,2%, однако оно было недостоверным ($p > 0,1$). А исходно весьма низкая толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой недостоверно возросла в I группе на 66,3% ($p > 0,05$), а во II группе на 76,6% ($p < 0,05$).

Этим позитивным изменениям внутрисердечной гемодинамики, гуморально-иммунного статуса и повышению уровня Hb сопутствовало явное улучшение качества жизни КЖ.

Обсуждение. Представленные данные свидетельствуют о важной роли анемического синдрома в патогенезе ХСН. Установленные изменения Hb, ЭПО, ферритина сочетающиеся с повышением NT pro BNP и цитокиновой агрессией обуславливают низкую эффективность традиционной медикаментозной терапии, либо развивающуюся рефрактерность к ней и неблагоприятный отдаленный прогноз. Действительно, наличие анемического синдрома у больных ХСН сопровождается увеличением тяжести ХСН до IV ФК и явным снижением насосной функции ЛЖ ФВ – 30% и менее, и ассоциируется с депрессией инотропной функции сердца и низкой толерантностью к физической нагрузке.

Результаты исследования подтверждают также важное патогенетическое значение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в развитии эритропоэтиновой рефрактерности и в развитии ремоделирования ЛЖ. При этом повышенная экспрессия ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 ассоциируется с тяжестью ХСН, сниженной сократительной способностью сердца, которые являются неблагоприятными независимыми факторами прогноза ХСН. Этому сопутствовало выраженное снижение толерантности к физической нагрузке.

Многие исследователи сходятся во мнении, что примерная активация противовоспалительных цитокинов отражает неблагоприятное развитие ремоделирования ЛЖ и безостановочное прогрессирование ХСН. Установленные закономерности изменений характера и степени агрессии противовоспалительных цитокинов при развитии ХСН позволяют объективно

оценить при этом роль недостаточного эритропоэтинового ответа, который способствует развитию анемического синдрома.

В последнее время появляется все больше сообщений об исследованиях и их результатах о возможности выявления различных медикаментозных программ с применением того или иного препарата первой линии при лечении ХСН. Так, по данным G. Torre-Amione и соавт. [11], в исследовании SOLVD у больных с тяжелой ХСН (III-IV ФК) и низкой ФВЛЖ 6-недельная терапия ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут не приводила к достоверному снижению уровня ФНО- α , простагландина E₂, в то же время уровень С-реактивного протеина в крови снижался. По данным А.Т. Теплякова и соавт. 6-месячная терапия α_1 , β_1 , β_2 -адреноблокатором карведилолом в дозе 25 мг/сут у больных с тяжелой ХСН (IV ФК) со сниженной ФВЛЖ, менее 30% увеличенным КДЛЖ и низкой толерантностью к физической нагрузке ингибировала экспрессию ФНО- α , на 31%, ИЛ-6 – на 25% [12,13]. При этом, в целом, уровень противовоспалительных цитокинов оставался повышенным по сравнению с нормой. Однако, в данных исследованиях участвовали больные ХСН без анемического синдрома, либо он не учитывался. Таким образом, наличие анемического синдрома по всей вероятности является также результатом агрессии противовоспалительных цитокинов.

Роль коррекции анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ, способного эффективно коррегировать эритропоэтиную недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию у больных ХСН очень важно.

Суммируя представленные выше данные, следует отметить, что активатор рецепторов ЭПО длительного действия – МЭБ в отличие от стандартных ЭПО, при режиме введения 1 раз в месяц оказался безвредным, с хорошей переносимостью, напоминающий физиологическую стимуляцию рецепторов ЭПО, позволял плавно достигать и стабильно удерживать уровень целевого Hb (п/к и в/в), обеспечивать эффективное и наиболее комфортное лечение анемии, восстанавливает нарушенные звенья цитокиновой системы. Все эти свойства МЭБ указывают на перспективность его использования в

кардиологической практике для коррекции эритропоэтиновой недостаточности и связанной с ней цитокиновой агрессии, а также анемического синдрома при ХСН.

Выводы

1. У больных хронической сердечной недостаточностью с анемией эритропоэтиновая недостаточность сопровождается цитокиновой агрессией, которая у них еще более возрастает по сравнению с больными без анемического синдрома.

2. Под влиянием метоксиполиэтиленгликол эпоитин бета регистрировались достоверные положительные изменения гематологических и гуморальных показателей, взаимосвязанных с тяжестью ХСН: увеличивался уровень гемоглобина на 22,4% ($p < 0,02$) в результате нормализации или повышения уровня эритропоэтина в сыворотке крови на 1466% ($p < 0,001$) происходило снижение уровней в сыворотке крови ФНО- α на 48,3% ($p < 0,01$), ИЛ-1 на 36,6% ($p < 0,05$), ИЛ-6 на 54,3% ($p < 0,05$), что сопровождалось снижением NT pro BNP в сыворотке крови больных ХСН III-IV ФК на 48,9% ($p < 0,01$).

3. Метоксиполиэтиленгликол эпоитин бета достоверно снижает уровень патологических цитокинов, высоко достоверно и значимо снизив избыточную экспрессию, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , что очень важно при стимуляции эритропоэтиновых рецепторов. Положительной динамике гематологических показателей сопутствовали регресс симптомов хронической сердечной недостаточности и улучшение качества жизни.

4. В процессе 6-месячного проспективного наблюдения на фоне базовой традиционной терапии хронической сердечной недостаточности с дополнительным включением метоксиполиэтиленгликол эпоитина бета положительная динамика общеклинических показателей приводит, к достоверному снижению частоты обострений и тяжести сердечной недостаточности, уменьшение суточной потребности в мочегонных на 32-35%,

повышение толерантности к физической нагрузке на 76,6%, улучшение качества жизни.

Заключение. Таким образом, для коррекции анемического синдрома при лечении ХСН ишемической этиологии, в комплексе с базисными препаратами необходимо назначение МЭБ, который эффективно устраняет эритропоэтиновую недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию.

Литература

1. Stamos T.D., Silver M.A. Management of anaemia in heart failure // *Curr Opin Cardiol* 2010;25:148-154.
2. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron // *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:141-146.
3. Iversen P.O., Woldbaek P.R., Tonnessen T. et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282:1: R166-R172.
4. Bolger A.P., Doehner W., Sharma R. et al. Anaemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance // *Circulation* 2002; 106: Suppl: II570-II571
5. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) // *Circulation* 2001;103:2055-2059.
6. Suenivas Ivengar M.D., William T., Abraham M.D. Anemia in chronic heart failure: Can EPO reduce death? // *Cleveland clinic journal of medicine* 2005; 72(11):1027-32.
7. Gorg J., Patal S., Wexler D. et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers // *Arch Intern Med* 2005 Jun13;165(11):1304-9.
8. Yankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure // *Eur Heart J*. 2010; 31(15): 1872-1876.
9. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal functional and reduce hospitalizations // *Clin. Nephrol* 2003; 60(1): 93-102.
10. Silverberg D.S., Wexler D., Iaing A. et al. Correction of iron deficiency in the cardio renal syndrome // *Int. J. Nephrol* 2011;365: p.301
11. Torre-Amione G., Bourge R., Colucci SW. et al. A study to assess the effects of a broad-spectrum immune modulatory therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the ACCLAIM trial rationale and design // *The Canadian journal of cardiology* 2007;23(5):369-76.
12. Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская Л.А. The modulatory effect of carvedilol on cytokines activation and regress of heart failure in patients with postinfarction dysfunction of heart // *Cardiology* 2004;9:50-57
13. Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская Л.А. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца // *Кардиология* 2004; 9: 50-57.

SUMMARY

THE ROLE OF LEVELS OF ERYTHROPOIETIN AND PATHOLOGICAL CYTOKINE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ANAEMIC SYNDROME

K.Kh.Zahidova

**Azerbaijan Stated Advance Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,
Cardiology department, Baku, Azerbaijan**

Anemia is widely spread among the patients with chronic heart failure (CHF) from 7 up to 15% and has a major clinical significance and is independent predictor of mortality.

Purpose. The purpose of investigation to study relation to levels of erythropoietin and pathological cytokine of patients in chronic heart failure with anaemic syndrome and erythropoietinic effect and security of continuous erythropoietin receptor activator methoxy polyethylenglicol-epoietin beta (MEB) its impact on this relation and on regress of symptoms chronic heart failure.

Methods. 94 patients with chronic heart failure by New York Heart Association (NYHA) class III-IV a left ventricular ejection fraction of 40% or less with anaemia were included in investigation. Mean age of patients 59.7±1.6 years (55 males, 39 females). A hemoglobin level of less 120 g/l by males and less 110g/l by females. 46 patients were treated basis treatment of CHF (I group) and 48 patients were treated with MEB (II group). Percutaneous MEB in dose 50 IU in day in one month's patients without iron deficiency to receive in follow-up on 6 months. Echocardiografic indices of LV systolic and diastolic function, plasma NT pro BNP, cytokine, erythropoietin, ferritin and 6 minute walked distance were assessed at baseline and posttreatment.

Results. On the patients CHF with anemic syndrome in II group MEB treatment the level Hb increased on 22.4% (p<0.05) and erythropoietin levels in serum plasma increased to 29.3±4.3 IU/ml (p<0,001). The increase the level of erythropoietin connected with the decrease of level pathological cytokines: IL-1 on 36.6% (p<0.001), IL-6 on 54,3% (p<0,05), TNF-α on 48.3% (p<0,05) compared with of patients receiving I group. MEB treatment had a significantly increase LVEF on 19.04% (p<0.05) as compared with of patients receiving I group. A greater 6-minute distance walked on exercise testing increased on 76.6% (p<0.05) after treatment MEB. There was also a significant fall in serum NT pro BNP levels from 387.4±52.3 fmol/ml to 198.1±30.3 fmol/ml (p<0.01).

Conclusion. On the patients of CHF with anemic syndrome erythropoietin failure increase sytokinal aggression with worsens clinical picture of the illness. Correction of anemic syndrome with application of percutaneous MEB in dose 50 IU in day in one month in follow-up 6 months effective to improve erythropoietin failure and cytokinic aggression connected to it and anemia; clinical symptoms and quality of life in anaemic CHF patients.

Keywords: chronic heart failure, anemia, erythropoietin, iron deficiency, pathological cytokine.

Xülasə

Xroniki ürək çatışmazlığı və anemik sindromlu xəstələrin qan zərdabında eritropoetin və patoloji sitokinlərin səviyyəsinin rolu

Zahidova K.X.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, kardiologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Xroniki ürək çatışmazlığı zamanı anemiya geniş yayılmışdır – 7-dən 50%-ə qədər. Böyük klinik əhəmiyyətə malikdir və ölümün müstəqil prediktorudur.

Məqsəd. Anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə eritropoetin və patoloji sitokinlərin qan zərdabında səviyyəsini öyrənmək, onların mühüm rolunu təyin etmək və eritropoetin stimulyasiyaedici vasitələrin təyininin vacibliyini bu kateqoriyalı xəstələrdə sübut etmək.

Material və metodlar. New York Heart Association (NYHA) meyarlarına uyğun III-IV sinif xroniki ürək çatışmazlığı (XÜÇ) və anemik sindromlu xəstələr müayinə edilmişdir. Xəstələrin sol mədəciyin atma funksiyası (SMAF) 40% və daha az olmuşdur. Xəstələrin 58-i qadın və 39-u kişi olmuşdur. Xəstələrin orta yaşı $59,7 \pm 1,6$ yaş təşkil etmişdir. Kişilərdə hemoglobin (Hb) səviyyəsi 120 q/l və daha az olduqda və qadınlarda 110 q/l və daha az olduqda anemiya diaqnozu qoyulmuşdur. XÜÇ-nın səbəbi $n=45$ nəfərdə ÜİX olmuşdur (infarktdan sonrakı kardioskleroz) və yaxud ÜİX 2 tip səkərli diabetlə (ŞD) birlikdə $n=15$, arterial hipertenziya (AH) ilə $n=14$, və yaxud ÜİX +AH+ŞD $n=20$ olmuşdur. Xəstələrin hamısında ferritin, transferrin, eritropoetin, N terminal pro brain natriumuretic peptide, patoloji sitokinlər müalicədən əvvəl və 6 ay metoksi-poliyeten qlikolepoetin beta (MEB) ilə müalicədən sonra təyin edilmişdir. MEB dəmir defisiti olmayan xəstələrə təyin edilmişdir. Xəstələr 2 qrupa randomizasiya edilmişdir: I qrup – 46 pasiyent və II qrup – 48 pasiyent. I qrup xəstələrə bazis preparatlarla (AÇF inhibitorlar, diqoksin, β -bloklarlar, diuretiklər) təyin edilmişdir. II qrup xəstələrə isə bazis müalicə ilə kombinasiyada 0,60 mkq/kq (50 TV) ayda 1 dəfə dəri altı MEB 6 ay ərzində təyin olmuşdur.

Nəticələr. II qrup anemiyalı XÜÇ xəstələrində I qrup xəstələr ilə müqayisədə Hb səviyyəsi 22,4% ($p<0,05$) artmışdır, eritropoetin qan zərdabında səviyyəsi normal rəqəmlərə qədər artmışdır – $29,3 \pm 4,3$ BV/ml ($p<0,001$). Eritropoetin qan zərdabında səviyyəsinin artması sitokin aqressiyasının zəifləməsi ilə üst-üstə düşmüşdür. İnterlekin-1 (İL-1) 36,6% ($p<0,001$), İL-6 – 54,3% ($p<0,05$), şiş nekrozu faktoru alfa (ŞNF- α) - 48,3% ($p<0,05$) azalmışdır. MEB ilə müalicə alan XÜÇ və anemiyası olan xəstə qrupunda SMAF 19,04% ($p<0,05$) artmışdır, fiziki yüklənməyə qarşı tolerantlıq artmışdır – 6 dəqiqəlik gəzinti testi 76,6% ($p<0,05$) artmışdır. Müsbət hemodinamik effekt müşaiyət edilmişdir. Nəzərə çarpan klinik effekt – sutkalıq sidikqovucu preparatların dozası 32-35% azalmışdır və həyat keyfiyyəti də yaxşılaşmışdır. Hb səviyyəsi I xəstə qrupunda 103,5 q/l-ə qədər, MEB ilə müalicə almış II xəstə qrupunda – 114,1 q/l-ə qədər statistik dürüst artmışdır.

Yekün. Xroniki ürək çatışmazlığı və anemik sindromlu xəstələrdə eritropoetin çatışmazlığı sitokin aqressiyasını gücləndirir, bu da xəstəliyin klinik mənzərəsinin pisləşdirir. XÜÇ xəstələrində anemik sindromun MEB ilə korreksiyası eritropoetin çatışmazlığını götürür və sitokin aqressiyasını dəyəndirir.

Açar sözlər: xroniki ürək çatışmazlığı, anemiya, eritropoetin, dəmir defisiti, patoloji sitokinlər.