

К.Х. Захидова

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку

Взаимосвязь между концентрацией патологических цитокинов и эритропоэтина у больных хронической сердечной недостаточностью с анемическим синдромом

32

Цель исследования: изучить взаимосвязь между концентрацией патологических цитокинов и эритропоэтина у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с анемией, а также доказать важность этой связи для необходимости назначения эритропоэтинстимулирующих средств. **Пациенты и методы:** обследовано 94 больных ХСН III–IV функционального класса по NYHA с анемией (58 мужчин и 36 женщин). Диагноз анемии подтверждали при концентрации гемоглобина менее 120 г/л у мужчин и менее 110 г/л у женщин. Причиной ХСН являлась ишемическая болезнь сердца (ИБС) (постинфарктный кардиосклероз) ($n=45$) либо ИБС с сахарным диабетом (СД) 2-го типа ($n=15$), либо ИБС с артериальной гипертензией (АГ) ($n=14$), либо ИБС + АГ + СД ($n=20$). У всех больных определяли содержание ферритина, трансферрина, эритропоэтина (ЭПО), N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), патологических цитокинов, до и через 6 мес лечения метоксиполиэтиленгликоль-эпоитином- β (МЭБ). МЭБ назначали больным без дефицита железа. Все больные были рандомизированы на 2 группы. I группа ($n=46$) получала традиционную терапию, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дигоксин, β -блокаторы, диуретики, а II группа ($n=48$) — традиционную терапию в сочетании с МЭБ в дозе 0,60 мкг/кг (50 ЕД) 1 раз/мес подкожно в течение 6 мес. **Результаты:** во II группе больных с ХСН и анемией по сравнению с I группой концентрация Hb увеличилась на 22,4% ($p<0,05$), а ЭПО в сыворотке крови — до нормальных цифр ($29,3\pm 4,3$; $p<0,001$), причем повышение содержания ЭПО вызвало подавление цитокиновой активации. Наблюдали снижение концентрации интерлейкина (IL) 1 β на 36,6% ($p<0,001$), IL 6 — на 54,3% ($p<0,05$), фактора некроза опухоли (TNF) α — на 48,3% ($p<0,05$). Фракция выброса левого желудочка в группе больных ХСН с анемией, получивших МЭБ, повысилась на 19,04% ($p<0,05$). Исходно сниженная толерантность к физической нагрузке (по данным теста с шестиминутной ходьбой) в группе МЭБ по сравнению с плацебо также оказалась достоверно возросшей (на 76,6%; $p<0,05$). **Заключение:** коррекция анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ эффективно устраняет эритропоэтиновую недостаточность и связанную с ней цитокиновую агрессию и анемию у больных ХСН с анемией.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, анемия, эритропоэтин, цитокины.
(Вестник РАМН. 2014; 1–2: 32–37)

K.Kh. Zahidova

Azerbaijan State Advance Training Institute for Doctors, Baku

Correlation Between Concentration of Pathological Cytokines and Erythropoietin in Patients with Chronic Heart Failure with Anemic Syndrome

Aim: to study correlation between concentration of pathological cytokines and erythropoietin in patients with chronic heart failure with anemic syndrome and also to prove importance of this communication for need of appointment erythropoietin excitants. **Patients and methods:** 94 patients with chronic heart failure of New York Heart Association (NYHA) class III–IV a left ventricular ejection fraction of 40% or less with anemia were included in investigation (58 males, 36 females). Anemia was detected when hemoglobin (Hb) was less than 120 g/l in males and less than 110 g/l in females. 46 patients received traditional treatment of CHF (I group) and 48 patients were treated additionally with erythropoietin (EPO) (II group). Percutaneous EPO 50 IU monthly to patients without iron deficiency for a period of 6 months. Echocardiography parameters, plasma NT and pro-BNP, cytokines, EPO, ferritin and 6-minute walking test were assessed at baseline and after treatment. **Results:** in patients with CHF and anemia in II group erythropoietin treatment increased Hb levels by 22,4% ($p<0,05$) and erythropoietin serum levels by $29,3\pm 4,3$ IU/ml ($p<0,001$). Increased erythropoietin level was associated with decrease of cytokines levels: IL 1 by 36,6% ($p<0,001$), IL 6 by 54,3% ($p<0,05$), TNF α by 48,3% ($p<0,05$) compared with patients in I group. In erythropoietin-treated patients there is a significant increase of LVEF by 19,04% ($p<0,05$) compared with patients from I group. A greater 6-minute distance walked on exercise testing increased by 76,6% ($p<0,05$) after treatment with erythropoietin. **Conclusions:** Correction of anemia in patients with chronic heart failure with percutaneous erythropoietin injections 50 IU monthly for 6 month period to improve erythropoietin deficit and cytokines aggression and associated anemia, symptoms and quality of life.

Key words: heart failure, anemia, erythropoietin, cytokines.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 1–2: 32–37)

Введение

Анемия широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и встречается у 7–50% больных, имеет большое клиническое значение и является независимым предиктором смертности [1]. В исследовании PRAISE установлено, что при снижении гематокрита на 1% риск смерти у больных ХСН III–IV функционального класса (ф.к.) по NYHA возрастает на 11% [2]. Из возможных причин анемии большой интерес представляет повышение продукции патологических цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (TNF) α, способного вызвать как иммунодепрессию, так и снижение активности эритропоэтина (ЭПО), образования эритроцитов в красном костном мозге и метаболизма железа [3]. A. Volger и соавт. установили тесную взаимосвязь между содержанием циркулирующего TNF и концентрацией гемоглобина (Hb) у больных с тяжелой ХСН [4]. Активация TNF α снижает чувствительность рецепторов к ЭПО, нарушает высвобождение и утилизацию железа [5]. Развитие анемии у пациентов с ХСН может быть с низким или повышенным содержанием ЭПО [6]. У пациентов с ХСН IV ф.к. по NYHA уровень ЭПО в плазме возрастает в 6 раз [7]. С другой стороны, у больных ХСН в 37% случаев встречается дефицит железа. E.A. Yankowska и соавт. в своих исследованиях показали значительно худшую выживаемость пациентов с ХСН и железодефицитом по сравнению с больными, имеющими нормальный метаболизм железа, причем в этом же исследовании было указано, что пациенты без анемии в 32% случаев имели железодефицит [8].

Растущее осознание того, что ХСН, почечная недостаточность и анемия часто являются сопутствующими заболеваниями, которые могут взаимно усугубиться в порочном круге, привело к созданию концепции кардиоренального анемического синдрома (КРАС), предложенного D.S. Silverberg [9]. В 2011 г. клиницисты

дополнили данный синдром железодефицитом: кардиоренальный анемический железодефицитный синдром (КРАЖДС) [10].

Таким образом, как было указано выше, в указанной 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 дефицита ЭПО?

Цель исследования: установить взаимосвязь между уровнем циркулирующих патологических цитокинов и ЭПО у больных ХСН с анемией и дать оценку данной взаимосвязи для разработки лечебной тактики.

Пациенты и методы

Участники исследования

Обследовано 94 больных ХСН с III–IV ф.к. по NYHA и анемией, из них 58 мужчин и 36 женщин (табл. 1). Средний возраст больных составил 59,7±1,6 года.

У всех больных диагностировали анемию при концентрации гемоглобина (Hb) менее 120 г/л у мужчин и менее 110 г/л у женщин. Причиной ХСН являлась ишемическая болезнь сердца (ИБС) (постинфарктный кардиосклероз) (*n* =45), ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (*n* =15), ИБС с артериальной гипертензией (АГ) (*n* =14) либо ИБС + АГ + СД (*n* =20).

Методы исследования

У всех больных определяли концентрацию ферритина, трансферрина, ЭПО, N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), патологических цитокинов до и после 6 мес лечения (табл. 2).

Патологические цитокины сыворотки крови — интерлейкин (IL) 1, 6 и TNF α — определяли посредством тест-систем при помощи иммуноферментного анализа по

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных

| Показатель | I группа (<i>n</i> =46) | | II группа, получившая терапию МЭБ (<i>n</i> =48) | |
|--|--------------------------|------|---|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Возраст, годы | 61,7±1,6 | — | 59,7±1,6 | — |
| Мужчины | 30 | 65,2 | 25 | 52 |
| Женщины | 19 | 41,3 | 20 | 41,6 |
| 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-го 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 — метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-β, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, КА — коронарные артерии, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 2. Лабораторно-функциональная характеристика обследованных

| Лабораторные показатели | I группа с ХСН и анемией исходно (n =46) | II группа ХСН с анемией исходно (n =48) |
|-----------------------------------|--|---|
| 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 |
| IL 1β, пг/мл | 9,46±1,16 | 7,04±0,71 |
| IL 6, пг/мл | 12,41±2,21 | 11,8±2,6 |
| TNF α, пг/мл | 10,41±2,91 | 11,67±3,1 |
| C-реактивный белок, мг/мл | 8,4±4,3 | 9,1±4,3 |
| NT-proBNP, фмоль/мл | 374,3±73 | 387,4±52,3 |
| Аланинаминотрансфераза | 21,4±11,2 | 18,3±7,9 |
| Аспаратаминотрансфераза | 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 рт.ст.: | | |
| – систолическое | 118±14 | 119±13 |
| – диастолическое | 70±10 | 72±9 |
| Пульс, уд/мин | 85±10 | 93±3,6 |
| Тест с шестиминутной ходьбой, м | 232±11 | 231±10 |

Примечание. IL — интерлейкин, TNF α — фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

34

стандартной методике на автоматических анализаторах. Уровень NT-proBNP в крови оценивали иммобилизацией антител посредством реактива Biomedica (Австрия). Содержание ЭПО и ферритина в крови определяли на автоматических анализаторах иммуноферментным методом. Все больные были разделены на 2 рандомизированные группы: в I вошли 46 пациентов с ХСН, которым была назначена базисная терапия ХСН, а во II (основную) группу — 48 пациентов с ХСН и анемией, получавших с базисными препаратами метоксиполиэтиленгликоль-эпоитин-β (МЭБ).

МЭБ назначали больным без железодефицита. Дефицит железа устанавливали при концентрации ферритина менее 100 мкг/л и при концентрации 299 мкг/л, если насыщение трансферрином составляло менее 20%. Согласно протоколу исследования, критериями исключения явились тяжелая или злокачественная АГ, острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 12 месяцев, острый инфаркт миокарда 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 ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), пролонгированные нитраты, диуретики, дигоксин, β-адреноблокаторы. МЭБ назначали больным 1 раз/мес в дозе 0,60 мкг/кг подкожно (50 ЕД) на протяжении 6 мес. Если концентрация гемоглобина увеличивалась менее чем на 10 г/л в течение 1 мес, дозу МЭБ увеличивали примерно на 25% ежемесячно вплоть до достижения индивидуального целевого уровня Hb. Если увеличение концентрации Hb превышало 20 г/л в месяц, или концентрация Hb увеличивалась и приближалась к 120 г/л, то дозу МЭБ снижали примерно на 25%. Если же концентрация Hb продолжала 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 шестиминутной ходьбой.

Наблюдение за пациентами в процессе лечения МЭБ продолжали на протяжении 6 мес. Исходно и через 6 мес наблюдения выполняли клинико-функциональные и лабораторные исследования.

Каждый пациент давал письменное информированное согласие на участие в исследовании, на протяжении которого вел дневник наблюдения, куда ежедневно записывал сведения о самочувствии, толерантности к физической нагрузке, самостоятельно измеренном артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. При клинической оценке критериями хорошего эритропоэтического эффекта считали повышение концентрации Hb, регресс симптоматики сердечной недостаточности, снижение суточной потребности в диуретиках, а также повышение толерантности к физической нагрузке на 30–40% и более по сравнению с исходными данными; критерии удовлетворительного эффекта — повышение на 20–30%, неудовлетворительного — менее чем на 20%. Качество жизни больных с ХСН оценивали с помощью специализированного Миннесотского опросника для больных с сердечной недостаточностью (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLWHFQ).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки, имевшие 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 содержанием ЭПО и цитокинов изучали посредством корреляционного анализа. Для сравнения количественных признаков при распределении, отличном от нормального, использовали *U*-тест Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных результатов показал, что у больных с ХСН и анемией наблюдается снижение содержания ЭПО в плазме крови до $2,01 \pm 0,3$ в I и до $1,87 \pm 0,1$ МЕ/мл во II группе, что сопровождается резкой цитокиновой агрессией: повышением концентрации IL 1 до $9,46 \pm 1,16$ пг/мл в I и до $7,04 \pm 0,71$ пг/мл во II группе, IL 6 — до $12,41 \pm 2,2$ пг/мл в I и до $11,8 \pm 2,6$ пг/мл во II, TNF α — до $10,41 \pm 2,9$ пг/мл в I и до $11,67 \pm 3,1$ пг/мл во II. Активация патологических цитокинов, в свою очередь, приводит к еще более значительному ухудшению клинической симптоматики ХСН. Однако взаимосвязь между ЭПО и патологическими цитокинами после лечения в I группе сохраняется, а во II — меняется, что связано с назначением МЭБ. В I группе в результате лечения концентрация ЭПО осталась достоверно низкой — $2,1 \pm 0,01$ МЕ/мл ($p < 0,01$), что отразилось на недостоверном повышении концентрации Hb, а также наблюдалось недостоверное снижение содержания IL 1 β до $7,01 \pm 1,1$ пг/мл, IL 6 — до $8,22 \pm 1,8$ пг/мл, TNF α — до $8,23 \pm 2,8$ пг/мл. Таким образом, отсутствие положительной динамики в клинической картине больных с ХСН и анемией в I группе было доказано недостоверным снижением уровня NT-proBNP до $231,7 \pm 21,5$ фмоль/л. Во II группе больных ХСН происходит достоверное повышение ЭПО до $29,3 \pm 4,3$ МЕ/мл ($p < 0,001$), IL 1 β снижался до $4,47 \pm 0,01$ пг/мл ($p < 0,002$), IL 6 — до $5,4 \pm 1,02$ пг/мл ($p < 0,05$), TNF α — до $6,04 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,05$). Улучшение клинической симптоматики ХСН сопровождалось снижением содержания NT-proBNP до $198,1 \pm 30,3$ фмоль/л.

У всех пациентов была отмечена хорошая переносимость МЭБ. Систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в процессе наблюдения фактически нормализовались или оставались в норме.

Концентрация Hb в I группе недостоверно увеличилась до $103,5$ г/л, а в группе, получавшей терапию МЭБ, — достоверно, до $114,1$ г/л. Результаты полученных исследований представлены в табл. 3, 4. Динамика ЭПО, ферритина, NT-proBNP и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных обеих групп в процессе шестимесячной терапии также представлена в табл. 3, 4.

Под влиянием МЭБ произошло достоверное повышение Hb во II группе больных по сравнению с I группой (до $113,7 \pm 25$ г/л; $p < 0,02$), а уровень ЭПО поднялся до $29,3 \pm 4,3$ МЕ/мл ($p < 0,001$) по сравнению с I группой, где наблюдалась ЭПО-недостаточность. При этом повышение содержания ЭПО сопровождалось недостаточным снижением уровня ферритина до $109,3 \pm 2,1$ мкг/л при насыщении трансферрина более 20%. Во II группе повышение концентрации ЭПО в сыворотке крови вызвало подавление цитокиновой активации: наблюдали снижение содержания IL 1 на 36,6% ($p < 0,001$), IL 6 — на 54,3% ($p < 0,05$), TNF α — на 48,3% ($p < 0,05$). Происходящие изменения повлияли на уровень NT-proBNP в крови, который снизился на 48,9% ($p < 0,01$). Положительные результаты обусловили снижение концентрации С-реактивного протеина, креатинина в сыворотке крови, а также повышение скорости клубочковой фильтрации на 25,8%. При этом анализ результатов снижения цитокиновой агрессии показал, что под влиянием МЭБ снизились уровни IL 1 (на 36,6%), IL 6 (на 54,3%) и TNF α (на 48,3%). Таким образом, терапия ЭПО способствует активации ЭПО-рецепторов и синтезу ЭПО, который вызывает подавление цитокиновой агрессии, а коррекция последней является важным звеном в лечении ХСН. В целом снижение активации провоспалительных цитокинов сопровождалось обратным развитием клинических симптомов сердечной недостаточности, регрессом

Таблица 3. Лабораторные показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией до и после шестимесячной терапии в I группе

| Лабораторные показатели | I группа с ХСН и анемией исходно ($n = 46$) | I группа с ХСН и анемией после шестимесячного наблюдения на фоне базисной терапии ($n = 46$) | Δ , % | p_1 |
|---------------------------------------|---|--|--------------|--------------|
| 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 | $p_1 < 0,01$ |
| Ферритин плазмы, мкг/л | $103,7 \pm 13,1$ | $107,8 \pm 16,1$ | 3,9 | нд |
| Насыщение трансферрина, % | $27,5 \pm 11,3$ | Более 20% | Более 20% | — |
| IL 1 β , пг/мл | $9,46 \pm 1,15$ | $7,01 \pm 1,10$ | -25,8 | нд |
| IL 6, пг/мл | $12,41 \pm 2,21$ | $8,22 \pm 1,8$ | -33,7 | нд |
| TNF α , пг/мл | $10,41 \pm 2,91$ | $8,23 \pm 2,8$ | -20,9 | $p_1 < 0,1$ |
| NT-proBNP, фмоль/мл | 374 ± 73 | $231,7 \pm 21,5$ | -38 | $p_1 < 0,1$ |
| С-реактивный белок, мг/мл | $8,4 \pm 4,3$ | $6,2 \pm 0,5$ | -26,2 | $p_1 < 0,1$ |
| Аланинаминотрансфераза | $21,4 \pm 11,2$ | $16,8 \pm 3$ | -21,4 | $p_1 > 0,05$ |
| Аспаратаминотрансфераза | $22,1 \pm 9,8$ | $19,1 \pm 3,8$ | -13,6 | $p_1 > 0,05$ |
| Креатинин, мг/дл | $0,8 \pm 0,02$ | $0,5 \pm 0,07$ | -37,5 | $p_1 < 0,05$ |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/с | $65,2 \pm 20,4$ | $70,1 \pm 18,4$ | 7,5 | $p_1 > 0,05$ |
| Функциональные показатели: | | | | |
| ФВЛЖ, % | $30,1 \pm 3,4$ | $35,6 \pm 2,8$ | 18,2 | $p_1 > 0,1$ |
| Тест с шестиминутной ходьбой, м | 232 ± 45 | 386 ± 68 | 66,3 | $p_1 > 0,05$ |

Примечание. IL — интерлейкин, TNF α — фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, нд — недостоверно.

Таблица 4. Лабораторные показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией до и после шестимесячной терапии МЭБ

| Лабораторные показатели | II группа с ХСН и анемией исходно (n=48) | II группа после шестимесячного лечения МЭБ (n=48) | Δ, % | p ₂ |
|---------------------------------------|--|---|-----------|-----------------------|
| Гемоглобин, г/л | 93,2±6,8 | 114,1±5,2 | 22,4 | p ₂ <0,02 |
| Эритропоэтин, МЕ/мл | 1,87±0,1 | 29,3±4,3 | 1466 | p ₂ <0,001 |
| Ферритин плазмы, мкг/л | 104,3±1,5 | 109,3±2,1 | 4,7 | p ₂ =0,05 |
| Насыщение трансферрина, % | 26,8±6,4 | Более 20% | Более 20% | – |
| IL 1β, пг/мл | 7,04±0,71 | 4,47±0,01 | -36,6 | p ₂ <0,001 |
| IL 6, пг/мл | 11,8±2,6 | 5,4±1,02 | -54,3 | p ₂ <0,05 |
| TNF α, пг/мл | 11,67±3,1 | 6,04±1,06 | -48,3 | p ₂ <0,05 |
| NT-proBNP, фмоль/мл | 387,4±52,3 | 198,1±30,3 | -48,9 | p ₂ <0,01 |
| C-реактивный белок, мг/мл | 9,1±4,3 | 3,4±0,07 | -62,7 | p ₂ >0,05 |
| Аланинаминотрансфераза | 18,3±1,7 | 13,4±1,4 | 0,54 | p ₂ <0,05 |
| Аспаратаминотрансфераза | 21,4±2,8 | 17,81±0,7 | -16,8 | p ₂ <0,1 |
| Креатинин, мг/дл | 0,7±0,01 | 0,38±0,03 | -45,8 | p ₂ <0,001 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мм/с | 64,2±5,6 | 82,5±4,8 | 25,8 | p ₂ <0,02 |
| Функциональные показатели | | | | |
| ФВЛЖ, % | 31,5±2,2 | 37,5±1,8 | 19,04 | p ₂ <0,05 |
| Тест с шестиминутной ходьбой, м | 231±10 | 408±79 | 76,6 | p ₂ <0,05 |

Примечание. IL — интерлейкин, TNF α — фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

36

ремоделирования левого желудочка, что сопровождалось увеличением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на 19,04% (с 31,5±2,2 до 37,5±1,8%) во II группе (p <0,05). В I группе отмечалось повышение фракции выброса на 18,2%, однако оно было недостоверным (p >0,1). Исходная достаточно низкая толерантность к физической нагрузке по результатам теста с шестиминутной ходьбой недостоверно возросла в I группе (на 66,3%; p >0,05) и достоверно во II (на 76,6%; p <0,05).

Указанным позитивным изменениям внутрисердечной гемодинамики, гуморально-иммунного статуса и повышению концентрации Hb сопутствовало явное улучшение качества жизни.

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о важной роли анемического синдрома в патогенезе ХСН. Установленные изменения в содержании Hb, ЭПО, ферритина, сочетающиеся с повышением NT-proBNP 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 степени тяжести ХСН до IV ф.к. и явным снижением насосной функции левого желудочка (на 30% и менее) и ассоциируется с депрессией инотропной функции сердца и низкой толерантностью к физической нагрузке. В процессе шестимесячного проспективного наблюдения на фоне базовой традиционной терапии ХСН с дополнительным включением МЭБ положительная динамика общеклинических показателей приводит к достоверному снижению частоты обострений и тяжести сердечной недостаточности, уменьшению суточной потребности в мочегонных препаратах на 32–35%, повышению толерантности к физической нагрузке на 76,6% и улучшению качества жизни.

Результаты исследования также подтверждают важное патогенетическое значение противовоспалительных цитокинов IL 1β, IL 6 и TNF α в развитии ЭПО-

рефрактерности и ремоделирования левого желудочка. При этом повышенная экспрессия указанных цитокинов ассоциируется с тяжестью ХСН, сниженной сократительной способностью сердца, которые являются неблагоприятными независимыми факторами прогноза ХСН. Этому сопутствует выраженное снижение толерантности к физической нагрузке.

Многие исследователи сходятся во мнении, что активация провоспалительных цитокинов отражает неблагоприятное развитие ремоделирования левого желудочка и неуклонное прогрессирование ХСН. Установленные закономерности изменения характера продукции и степени агрессии провоспалительных цитокинов при развитии ХСН позволяют объективно оценить при этом роль недостаточного ЭПО-ответа, который способствует развитию анемического синдрома.

В последнее время появляется все больше результатов исследований, свидетельствующих 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 ф.к.) и низкой ФВЛЖ шестинедельная терапия ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут не приводила к достоверному снижению концентрации TNF α, простагландина E₂. В то же время содержание C-реактивного белка в сыворотке крови данных пациентов снижалось. По данным А.Т. Теплякова и соавт. [12], шестимесячная терапия α₁- и β-адреноблокатором карведилолом в дозе 25 мг/сут у больных с тяжелой ХСН (IV ф.к.) со сниженной фракцией выброса менее 30% и низкой толерантностью к физической нагрузке ингибировала экспрессию TNF α на 31%, а IL 6 — на 25%. При этом в целом уровень провоспалительных цитокинов оставался повышенным по сравнению с нормой. Однако в данных исследованиях участвовали пациенты с ХСН без анемии, либо наличие у них анемии не учитывали. Таким образом, наличие анемического синдрома, по всей вероятности, является также результатом агрессии провоспалительных цитокинов. Роль коррекции анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ, способного эф-

фективно корректировать ЭПО-недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию у больных ХСН, представляется важной. Под влиянием МЭБ регистрировались достоверные положительные изменения гематологических и гуморальных показателей, взаимосвязанных с тяжестью ХСН: концентрация гемоглобина увеличивалась на 22,4% ($p < 0,02$), концентрация TNF α снижалась на 48,3% ($p < 0,01$), IL 1 — на 36,6% ($p < 0,05$), IL 6 — на 54,3% ($p < 0,05$), что сопровождалось снижением содержания NT-проBNP в сыворотке крови больных ХСН III–IV ф.к. по NYHA на 48,9%. Таким образом, у больных ХСН с анемией ЭПО-недостаточность и цитокиновая агрессия еще более возрастают по сравнению с больными без анемического синдрома. МЭБ достоверно и значимо снижает избыточную экспрессию IL 1, IL 6 и TNF α , что очень важно при стимуляции ЭПО-рецепторов. Положительной динамике гематологических показателей сопутствовали регресс симптомов ХСН и улучшение качества жизни.

Суммируя представленные выше данные, следует отметить, что активатор рецепторов ЭПО длительного дей-

ствия МЭБ, в отличие от стандартных ЭПО, при режиме введения 1 раз/мес хорошо переносится и позволяет плавно достигать и стабильно удерживать целевую концентрацию Hb (при подкожном и внутривенном введении), обеспечивает эффективное и наиболее комфортное лечение анемии, восстанавливает нарушенные звенья цитокиновой системы.

Заключение

Для коррекции анемического синдрома при лечении ХСН ишемической этиологии в комплексе с базисными препаратами необходимо назначение МЭБ, который эффективно устраняет эритропоэтиную недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию. Все эти свойства МЭБ указывают на перспективность его использования в кардиологической практике для коррекции ЭПО-недостаточности и связанной с ней цитокиновой агрессии, а также анемического синдрома при ХСН.

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., Tchebiner J.Z., Sheps D., Keren G., Schwartz D., Baruch R., Yachnin T., Shaked M., Schwartz I., Steinbruch S., Iaina A. 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., Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 282 (1): 166–172.
4. Bolger A.P., Doehner W., Sharma R., Coats A.J.S., Anker S. Anemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. *Circulation.* 2002; 106 (Suppl.): 570–571.
5. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., Young J.B., White B.G., Mann D.L. 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. Ivangar S., Abraham W.T. Anemia in chronic heart failure: Can EPO reduce death? *Cleveland Clin. J. Med.* 2005; 72 (11): 1027–1032.
7. Gorg J., Patal S., Wexler D., Sharabi Y., Peleg E., Kamari Y., Grossman E., Sheps D., Keren G., Roth A. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (11): 1304–1349.
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., Iaina A. 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., Iaina A., Schwartz D. Correction of iron deficiency in the cardio renal syndrome. *Int. J. Nephrol.* 2011; 365: 301.
11. Torre-Amione G., Bourge R., Colucci S.W., Greenberg B., Pratt C., Rouleau J.-L., Sestier F., Movie L., Geddes J., Nemet A., Young J.B. 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. *Canadian J. Cardiol.* 2007; 23 (5): 369–376.
12. 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.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Захидова Кямаля Халид кызы, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева

Адрес: AZ1012, Баку, Тбилисский пр-т, д. 3165, **тел.:** (+994) 12 4501451, **e-mail:** Zahidova-Kamala@rambler.ru