

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

КЯМАЛЯ ХАЛИД ГЫЗЫ ЗАХИДОВА

**ХРОНИЧЕСКАЯ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И АНЕМИЯ
(вопросы диагностики и лечения)**

3218.01 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора наук по медицине

Баку – 2018

Диссертационная работа выполнена в Азербайджанском Государственном Институте Усовершенствования Врачей им. А. Алиева.

Научный консультант:

Доктор наук по медицине

Фаик Алимухтар оглы Кулиев

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине

профессор

доктор медицинских наук

профессор

доктор наук по медицине

Васадат Али оглы Азизов

Мехман Ниязи оглы Мамедов

Ариз Нурулла оглы Халилов

Ведущая организация: Дагестанский Государственный Медицинский Университет, кафедра поликлинической терапии, кардиологии и общеврачебной практики ФПК и ППС.

Защита состоится « » _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета D.03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ1007, Баку, ул. А.Гасымзаде, 14. (Азербайджанский Медицинский Университет, II этаж, зал конференций)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета D.03.012

доктор наук по медицине

Наиля Гасан гызы Султанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), несмотря на современные методы диагностики и успехи в лечении, является важнейшей проблемой кардиологии, что обусловлено ее большой распространенностью, сопутствующей патологией, высокой частотой повторных госпитализаций и смертностью, а также снижением качества жизни пациентов. Несмотря на оптимальное использование современных терапевтических средств, основанное на принципах доказательной медицины, ХСН остаётся ассоциированной с высокой заболеваемостью, а также смертностью [Əzizov V., 2002; Cahangirov T.Ş., 2006; Вахşəliyev A.B., 2009; 2015; Quliyev F.Ə., 2008; Cleland J., 2001; Ceia F., 2001; Boyer I., McMurray J., Stewart J., 2014; Jhund P., 2009; Cowie M.R., 2013] достигающую у больных с тяжёлой ХСН в течение 2 лет у 35%, что инициирует поиск путей воздействия на другие патогенетические звенья развития заболевания [Ageev Ф.Т. 2010; Рудык Ю., 2012,; Cowie M., 2013; Dunlay S., 2008; Kansagara D., 2011; Go A., 2013; Lipsik E., 2010; Comin-Colet J., 2009; Swedberg K., 2013; Mangla A., 2014; 2016; Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic heart failure, 2016].

По данным европейского исследования European Heart Failure PILOT SURVEY 74% пациентов с ХСН имели не менее 1 сопутствующую патологию: при этом у 41% хроническая болезнь почек, 29% анемия, 29 % сахарный диабет. В последнее время интенсивно изучается взаимосвязь между ХСН и анемией, распространенность которой и у больных с ХСН по данным разных авторов варьирует в пределах 10-25%. В таких крупных многоцентровых исследованиях как COPERNICUS, ELITEII, Val-HeFT (15,5%), SOLVD (18,4%) COMET (27,5%), CHARM низкий уровень гемоглобина являлся критерием исключения пациентов из исследований. Причина – развившаяся резистентность к лечению базисными препаратами, обусловленная анемией. Причем анемия во всех или в превосходстве случаев оставалась неоткорректированной. Анемию связывают с неблагоприятным прогнозом ХСН также [Berry C., 2003; Sfewart S., 2003; Ceresa M., Maggioni A., 2002; Osaada N.,

2003; Silverberg D., 2004; Anker S., 2009; Mangla A., 2014; Beverborg N., 2018]. В исследовании PRAISE установили, что снижение Ht на 1% повышает смертность у пациентов ХСН III-IV ФК на 11%. По этим данным анемия явилась независимым предиктором смерти больных с ХСН.

Применение эритропоэтина (ЭПО) у больных с анемией при ХСН является достаточно успешным, лечение положительно влияет на сокращаемость сердца, течение и прогноз ХСН. Однако в литературе не освещены вопросы комбинированной терапии эритропоэтина с такими базисными препаратами лечения ХСН как β -блокаторы, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонистов минералокортикоидов. При декомпенсированной ХСН с анемией возможность применения ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, β -блокаторов ограничены из-за гипотензии. Разработка новых путей медикаментозной коррекции ХСН остаётся актуальным. Применение препаратов ЭПО в монотерапии применялись с 2003 года [Manchini, Palazuolli, 2006, 2007; Van Velhuisen, 2007; Panikovski, 2007; Parisis, 2008; 2009; Kourea, 2009]. Однако в исследованиях STAMINA, TREAT, RED-HF с применением Дарбэпоэтина- α в лечении пациентов ХСН с анемией клиницисты, повышая Hb и Ht, не улучшили систолическую функцию ЛЖ и не снизили число случаев повторных госпитализаций и смерти. Таким образом терапия дарбэпоэтином- α не дала ожидаемых результатов и клиницисты пришли к выводу, что очевидно анемия является маркером плохого прогноза ХСН, а не терапевтической целью.

Учитывая, что в вышеуказанных исследованиях применялись рекомбинантный ЭПО, эпоэтин- α , эпоэтин- β , дарбэпоэтином- α , мы в своей работе применяли инновационный препарат МЭБ, который обуславливает физиологический эритропоэз, т. е. плавно и постоянно стимулирует ЭПО рецепторы

Другая группа клиницистов применяла у пациентов ХСН с анемией внутривенное введение препаратов железа [Bolger et al., 2007; J. Toblli et al., 2007; Okonko et al. (FERRIC-HF), 2008; Usmanov et al. (IRON-HF), 2006]. У пациентов ХСН II-IV ФК с анемией применялся венофер, препарат ферниджект [Anker et al. (FAIR-HF) 2009]. При этом отсутствовало влияние препаратов железа на ФВЛЖ.

У пациентов ХСН с анемическим синдромом применялись комбинированные методы терапии, включающие ЭПО и железо:

[D.Silverberg, 2000; 2001; Comin-Collet et al., 2009; Drakos et al. , 2009]. Однако в данных исследованиях из ЭСС также применялись рекомбинантный ЭПО, β -эпоэтин и Дарбэпоэтин- α с внутривенным введением препаратов железа.

Настоящая проблема актуальна, так как в литературе нет данных о применении МЭБ у пациентов ХСН ишемической этиологии с анемией с целью коррекции анемии. Так МЭБ, который является постоянным стимулятором ЭПО рецепторов в организме и поддерживающий стабильный уровень Hb без его флюктуации, не был применен при анемической ХСН ишемической этиологии. Кроме того во всех вышеперечисленных исследованиях не отмечался уровень ЭПО в плазме крови и не было данных о составлении лечебной тактики в зависимости от его уровня. Кроме того нет данных о разнице эффективности проводимой терапии у пациентов ХСН с анемией в зависимости от тяжести заболевания. Проводимые исследования способствуют конкретному отбору пациентов с вероятной пользой от терапии железом и ЭПО, выяснить оптимальный путь введения препаратов железа, сроки начала и продолжительность терапии.

Целью исследования является, учитывая влияние анемии на клинику и течение ХСН, на основании оптимальных методов диагностики, разработка новых дифференцированных методов лечения больных ХСН с анемией, включающих препараты эритропоэтинового ряда, железа в комплексе с базисной терапией.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние анемии на клинику и течение ХСН.
2. Изучить эритропоэтиную функцию почек у пациентов с ХСН с анемией и без нее.
3. Исследовать в крови уровень N терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) у пациентов ХСН с анемией и без нее.
4. Исследовать в крови уровень цитокинов у пациентов ХСН с анемией и без нее.
5. Изучить особенности нарушений систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов ХСН с анемией
6. Изучить взаимосвязь между уровнями в крови гемоглобина, ферритина, ЭПО, NTproBNP, цитокинов и ЭХО КГ параметрами у

пациентов ХСН с анемией.

7. Определить эффективность базисной терапии пациентов ХСН с анемией с учетом лабораторных и эхокардиографических параметров.

8. Определить эффективность терапии пациентов ХСН с анемией при включении препарата метоксиполиэтиленгликоль эпоэтина бета (МЭБ) в комплексе с базисными препаратами у пациентов ХСН с анемией I-II ФК и III-IV ФК.

9. Определить эффективность терапии пациентов ХСН с анемией при включении препарата внутривенного железа III полисахаридного комплекса Венофера в комплексе с базисными препаратами у пациентов ХСН с анемией I-II ФК и III-IVФК.

10. Определить эффективность комбинированной терапии пациентов ХСН с анемией при включении препаратов МЭБ и Венофера базисными препаратами с учетом лабораторных и эхокардиографических параметров у пациентов ХСН с анемией I-II ФК и III-IVФК.

11. Разработать оптимальную комплексную медикаментозную коррекцию и дифференцированный подход к фармакотерапии пациентов ХСН с анемией.

Научная новизна:

– Определено влияние на течение ХСН различных уровней ферритина, сатурации трансферрина и эритропоэтина. Анемия при ХСН ишемической этиологии может быть с ДЖ и без нее, а также с различной эритропоэтиновой дисфункцией.

– Изучена связь между уровнем гемоглобина, ферритина, эритропоэтина, и NTproBNP и цитокинов в крови на этапах лечения и была установлена взаимосвязь между полученными показателями и параметрами систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ.

– Показана и оценена тяжесть ХСН в зависимости от железодефицита и уровня в крови эритропоэтина. Установлено, что железодефицитное состояние в наибольшей степени способствует резкому повышению уровня в крови пациентов ХСН NTproBNP и цитокиновой агрессии.

– Показано значение связи между эритропоэтиновой функцией почек и уровнем цитокинов в крови на этапах проведенного лечения: повышение уровня эритропоэтина у пациентов с ХСН с анемией на фоне лечения приводит к ингибированию цитокиновой агрессии.

– Больные ХСН с анемией в зависимости от уровня эритропоэтина были подразделены на ХСН с нормо-, гипо- и гиперэритропоэтинемией.

– Был установлен выбор комплексной медикаментозной коррекции с учётом анемии с включением в базисную терапию ХСН (β -блокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидов дигоксин, диуретики) нового эритропоэтинового препарата метоксиполиэтиленгликолизпоэтин бета (МЭБ) и внутривенного железа III полисахаридного комплекса-Венофера.

Было проведено сравнение лечебных тактик: базисной терапии, в комплексе с:

- а) МЭБ,
 - б) внутривенным введением сахара железа III-Венофера,
 - в) МЭБ и внутривенным введением сахара железа III-Венофера
- Разработаны практические рекомендации по комплексному лечению больных ХСН с анемией в зависимости от тяжести ее течения, железодефицита и уровня эритропоэтина.

Практическая значимость. Разработана и внедрена в клиническую практику комплексная диагностика нарушений систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, лабораторных показателей с учётом анемии у больных ХСН.

Разработаны оптимальные методы медикаментозной коррекции вышеперечисленных нарушений у больных ХСН ишемической этиологии с возможностью применения базисных препаратов (β -блокаторов, ИАПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, антагонисты минералокортикоидов, диуретиков, дигоксина) с МЭБ и внутривенным введением препарата железа. Полученные данные позволяют осуществить дифференцированный подход к лечению пациентов ХСН ишемической этиологии с анемией.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в учебно-педагогический процесс кафедры кардиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А. Алиева. Практические рекомендации по комплексному лечению больных ХСН с анемией с применением МЭБ и препаратов железа, а также и их комбинации

друг с другом внедрены в практику кардиологического отделения ГКБ №3 г. Баку, НИИК имени Д. Абдуллаева

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Прогрессированию ХСН свойственно снижение уровня Hb и Ht. Наличие анемии при ХСН ишемической этиологии может сопровождаться с ДЖ и без ДЖ.

2. У пациентов ХСН с анемией наблюдаются гипо-, нормо- и гиперэритропоэтинемия. Гипо- и гиперэритропоэтинемия свидетельствует о тяжелом течении заболевания и способствует развитию тяжелой клиники болезни и рефрактерной сердечной недостаточности с формированием тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. При этом также происходит ухудшение почечной функции: повышение уровня плазменного креатинина, снижение СКФ соответственно по ФК ХСН.

3. Развитие анемии у пациентов ХСН с анемией по сравнению с пациентами без анемии приводит к еще большему повышению уровня NTproBNP и цитокиновой агрессии.

4. Анемический синдром у больных ХСН I-II ФК и ХСН III-IV ФК приводит к нарушению систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ, к снижению 6-минутного дистанционного теста.

5. Терапия базисными препаратами у больных ХСН с анемией не влияет на уровни Hb, железа, ферритина, эритропоэтина в плазме крови, сатурацию трансферрина. Наличие анемического синдрома при ХСН снижает эффективность базисных препаратов.

6. У больных ХСН с анемией комбинированная терапия с назначением базисных препаратов с эритропоэтиновым препаратом-МЭБ способствует повышению уровня Hb, Ht, ферритина, ЭПО, снижению уровня NTproBNP, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , креатинина, способствует регрессу гипертрофии ЛЖ, повышению ФВЛЖ.

7. Комбинированная терапия базисных препаратов с внутривенным железом (сахарата железа III- Venofer) у больных ХСН с анемией приводит к достоверному повышению уровня Hb, плазменного ферритина и сатурации трансферрина, снижению уровня ЭПО.

8. Комбинированная терапия с назначением базисных препаратов с эритропоэтиновым препаратом-МЭБ и внутривенным железом у пациентов ХСН с анемией способствует повышению уровня Hb, Ht, ферритина, ЭПО, снижению уровня NTproBNP, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α ,

повышение ФВЛЖ, повышению толерантности к физической нагрузке.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены: в Ницце в 2009 на конференции ESC Heart Failure; в Берлине на конференции ESC Heart Failure в 2010 году; в Стамбуле на конгрессе Türk Kardioloji Derneği в 2011 году; в Белграде на конференции ESC Heart Failure в 2012 году; в Мюнхене на конгрессе European Society of Cardiology в 2012 году; в Лиссабоне на конференции ESC Heart Failure в 2013 году; в Амстердаме на конгрессе European Society of Cardiology в 2013 году; в Стамбуле на конгрессе Türk Kardioloji Derneği в 2013 году; в Мельбурне на Word Congress of Cardiology в 2014; в Афинах на конгрессе European Society of Hypertension в 2014 году; в Севилье на конгрессе ESC Euroimaging в 2015 году; во Флоренции на конференции ESC Heart Failure в 2016 году; в Вене на конференции ESC Heart Failure в 2018 году; в Баку на конференции 6 Word Heart Failure Congress в 2018 году.

Первичное обсуждение диссертации было проведено на заседании Ученого Совета Аз. ГИУВ им. А. Алиева (протокол №14, от 13 марта 2018 г). Апробация диссертационной работы обсуждена на заседании Апробационной комиссии Диссертационного Совета D 03.012 Азербайджанского Медицинского университета (протокол № 17, 02.10.2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 58 работ, в том числе (35 статьи и 23 тезис).

Объём и структура диссертации. Диссертация написана на 333 страницах и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, главу материал и методы, 5 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка литературы (14 отечественных, 359 зарубежных). Материал иллюстрирован 57 рисунками, 68 таблицами и описанием клинических случаев из историй болезней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В городской клинической больнице №3 МЗ Азербайджанской Республики, являющейся клинической базой кафедры кардиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования

Врачей имени А. Алиева, за период с 2008 по 2013 год были обследованы 208 больных ХСН ишемической этиологии I-IV ФК по классификации NYHA в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Кардиологов в 2012: из них у 174 больных была диагностирована анемия.

В качестве контрольной группы обследованы 34 больных с диагнозом ХСН ишемической этиологии без анемии обоих полов среднего и пожилого возраста от 36 до 75 лет, (21- женщины, 13 – мужчин). Контрольная группа в свою очередь, как и основные группы была подразделена на 2 подгруппы: в первую подгруппу вошли 22 больных ХСН I-II ФК ишемической этиологии без анемии, средний возраст- $57,8 \pm 2,1$ лет, во вторую подгруппу вошли 12 больных ХСН III - IV ФК по NYHA ишемической этиологии без анемии, средний возраст - $59,7 \pm 2,5$ лет (табл.1).

Таблица 1

Характеристика основных клинических групп больных

| Группы | Кол-во больных | пол | | Средний возраст | Средняя продолжительность болезни | Лечебная тактика |
|---------------|----------------|-----|----|-----------------|-----------------------------------|---|
| | | м | ж | | | |
| I группа | 49 | 26 | 23 | $61,1 \pm 1,4$ | $15,5 \pm 1,4$ лет | Базисная терапия |
| ХСН I-II ФК | 42 | 23 | 19 | | | |
| ХСН III-IV ФК | 7 | 3 | 4 | | | |
| II группа | 38 | 18 | 20 | $59 \pm 1,5$ | $16,2 \pm 1,5$ лет | Базисная терапия + МЭБ |
| ХСН I-II ФК | 25 | 12 | 13 | | | |
| ХСН III-IV ФК | 13 | 6 | 7 | | | |
| III группа | 43 | 16 | 27 | $62,5 \pm 1,4$ | $14,8 \pm 1,7$ лет | Базисная терапия + внутривенное железо |
| ХСН I-II ФК | 25 | 10 | 15 | | | |
| ХСН III-IV ФК | 18 | | 12 | | | |
| IV группа | 44 | 19 | 25 | $59,9 \pm 1,2$ | $16,2 \pm 2,1$ лет | Базисная терапия + МЭБ+ внутривенное железо |
| ХСН I-II ФК | 33 | 14 | 19 | | | |
| ХСН III-IV ФК | 11 | 5 | 6 | | | |
| Всего | 174 | 79 | 95 | | | |

Из 174 обследованных больных ХСН с анемией мужчин 78 больных (44,8%), и женщины 95 больных (55,2%) были люди среднего и пожилого возраста от 41 до 75 лет. Средний возраст $60,6 \pm 1,4$ года. Средняя продолжительность заболевания $16,5 \pm 1,2$ лет. Больные с ХСН I-II ФК были объединены в I подгруппу- 125 пациентов и ХСН III-IV ФК образовали II подгруппу- 49 пациентов.

Дизайн исследования обуславливался поставленной целью и задачами.

У всех больных диагностировалась анемия при уровне гемоглобина (Hb) у мужчин менее 120 г/л и у женщин менее 110 г/л, согласно критериям ВОЗ.

Из общего числа обследованных 174 больных ХСН с анемией, которые по лечебной тактике были подразделены на 4 рандомизированные группы. (табл.1)

I группа – 49 больных ХСН с анемией, получившие только базисную терапию, включающую ИАПФ, блокаторы А-II рецепторов, β-блокаторы, антагонисты минералокортикоидов, диуретики, дигоксин, нитраты. Из них 26 мужчин, 23 женщин, средний возраст $61,1 \pm 1,4$ лет. В свою очередь, как было указано выше, I группа в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы ХСН I-II ФК (42 человек) и ХСН III-IV ФК (7 человек). Из 49 больных у 34 ХСН возникла в результате стабильной стенокардии III-IV ФК (СС), у 15 больных причиной ХСН был постинфарктный кардиосклероз (ПК). У 8 больных был диагностирован сопутствующий сахарный диабет (СД) 2 типа, у 1 больного артериальная гипертензия (АГ).

II группа – 38 больных ХСН с анемией, получавшие комбинированную терапию МЭБ в дозе 0,60 мкг/кг (50 ЕД) 1 раз в месяц вместе с базисными препаратами. В эту группу вошли пациенты ХСН с анемией без ДЖ с гипозэритропоэтинемией. 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. Однако снижения Hb не наблюдалось, его уровень поддерживался стабильно и отсутствовала его флюктуация. МЭБ был назначен больным без ДЖ. ДЖ считался при уровне ферритина менее 100 мкг/л или 299 мкг/л, если насыщение трансферрином менее 20%. Средний возраст больных составил $59 \pm 1,5$ лет. Из них 18 мужчин, 20 женщин. II группа также в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы. В подгруппу ХСН I-II ФК вошли 25 больных, а в подгруппу ХСН III-IV ФК - 13 больных. Из 38 больных у 19 ХСН возникла в результате

стабильной СС III-IV ФК, у 19 больных причиной ХСН был ПК. У 14 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 26 - больных АГ.

III группа – 43 больных ХСН с анемией, получавшие комбинированную терапию внутривенного железа с базисными препаратами. В эту группу вошли пациенты ХСН с анемией с ДЖ и нормо-или гиперитропоэтинемией. Пациентам назначался железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxidesacharosecomplex) в дозе 200 мг (Венофер) внутривенно 2 раза в неделю в течении 5 недель. Внутривенное железо назначалось больным ХСН с анемией с ДЖ. Средний возраст больных составил 62,5. ±1,4 лет. Из них 16 мужчин, 27 женщин. III группа также в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы. В подгруппу ХСН I-II ФК NYHA вошли 25 больных, а в подгруппу ХСН III-IV ФК вошли 18 больных. Из 43 больных у 15 ХСН возникла в результате СС III-IV ФК, у 28 больных причиной ХСН был ПК. У 13 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 31 больного - АГ.

IV группа - 44 больных ХСН с анемией, получавшие комбинированную терапию МЭБ и внутривенного железа вместе с базисными препаратами. В эту группу вошли пациенты ХСН с анемией с ДЖ и гипохроэритропоэтинемией. Назначался МЭБ в дозе 50 ЕД 1 раз в месяц и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxidesacharosecomplex) в дозе 200 мг Венофер внутривенно 2 раза в неделю в течении 5 недель. Внутривенное железо назначалось больным ХСН с анемией и с ДЖ. Средний возраст больных составил 59,9. ±1,2 лет. Из них 19 мужчин, 25 женщин. IV группа больных также в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы. В 1-ую подгруппу вошли 33 больных ХСН I-II ФК, а во 2-ую подгруппу вошли 11 больных ХСН III-IV ФК. Из 44 больных у 17 ХСН возникла в результате СС III-IV ФК, у 27 больных причиной ХСН был ПК. У 19 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 30 больных - АГ. В IV группу вошли пациенты ХСН с анемией с ДЖ и со сниженным уровнем ЭПО.

Выбор лечебной тактики всем больным ХСН с анемией проводили в зависимости от уровня ЭПО, ферритина, сатурации трансферрина. Согласно протоколу исследования, критериями исключения явились тяжелая или злокачественная АГ, острые

нарушения мозгового кровообращения давностью менее 12 мес., острый ИМ, острый коронарный синдром, хронические обструктивные заболевания легких, анемия хронического заболевания (АХЗ), пациенты с заболеваниями щитовидной железы, пациенты в анамнезе с гастроудоденальными, маточными и другими кровотечениями, психические расстройства.

В каждой группе больные были распределены по полу, возрасту, давности заболевания и лечебной тактике. В группах обследованных больных ХСН с анемией средний возраст составлял: в I группе - $61,1 \pm 1,4$ года, во II группе - $59 \pm 1,5$, в III группе - $62,5 \pm 1,4$, в IV группе - $59,9 \pm 1,2$ года. Таким образом, средний возраст в группах больных не имел статических различий, что облегчало проведение в дальнейшем сравнительного анализа между ними без учета возрастного фактора, отражающегося на лабораторные и ЭХО КГ показатели. На начальном этапе стационарного обследования у больных тщательно изучался анамнез заболевания и жалобы, измерялся пульс, частота сердечных сокращений, АД на руках, исследовались общеклинические анализы крови и мочи, электролитный состав крови, показатели липидного спектра, уровень глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, печеночные ферменты. Проводились рентгенологическое исследование грудной клетки. Всем больным проводилось ЭКГ исследование.

У всех больных определяли уровни Hb, железа, ферритина, сатурации трансферрина (СТ), эритропоэтина, NT pro BNP, IL-1, IL-6, TNF- α , параметры систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ до и после лечения. Всем больным проводился 6-минутный дистанционный тест. Всем больным проводились повторные лабораторные исследования и доплерэхокардиографическое исследование после лечения через 6 недель. ФВЛЖ для пациентов ХСН I ФК составляла 50% и меньше, II ФК - для 45% и меньше, для III ФК 35% и меньше, для IV ФК 25% и меньше.

Все пациенты, включенные в протокол исследования до начала программы лечения получали следующую медикаментозную терапию: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина –II, β -блокаторы, минералокортикоиды, пролонгированные нитраты, диуретики, дигоксин, в индивидуально подобранных дозах и согласно Национальным рекомендациям лечения ХСН. Пациенты с наличием аритмий - антиаритмические препараты. Пациентам с ЖЭ

дополнительно назначался амиодарон, с синусовой тахикардией-ивабрадин. Пациентам с мерцательной аритмией назначался амиодарон и дигоксин. Пациентам ХСН III-IV ФК с ФВЛЖ ниже 40% назначался дигоксин, согласно клиническому протоколу. Из ингибиторов АПФ пациентам ХСН с анемией назначались периндоприл в дозе 5-10 мг, рамиприл в дозе 5-10 мг. Из β -блокаторов – бисопролол в дозе 2,5 мг. Диуретики назначались в зависимости от ФК При ХСН I-II ФК NYHA назначался гидрохлортиазид от 25 мг до 100 мг, у пациентов с сопутствующим СД назначался индапамид 1,25-2,5 мг. У пациентов ХСН III-IV ФК NYHA назначался гидрохлортиазид от 25 мг до 100 мг с петлевыми диуретиками- фуросемидом 40-160 мг или торасемидом 5-10 мг, а также назначался спиронолактон 25-50 мг. Учитывая, что ХСН была ишемической этиологии, больным назначались изосорбит динитрат или изосорбита мононитрат. Некоторые из пациентов с ХСН с анемией с сопутствующей АГ принимали антагонисты кальция. Пациенты с сопутствующим СД 2 типа принимали гликлазид (диабетон MR) и метформин или пролонгированные препараты инсулина при инсулинопотребной стадии.

Динамическое наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 недель. Для решения поставленных задач были использованы следующие клинико-лабораторные и функциональные исследования:

а) Определение уровня гемоглобина цианметгемоглобиновым (гемиглобинцианидный) методом и гематокрита разделением плазмы и эритроцитов с помощью центрифугирования.

б) Определение уровня железа, ферритина колориметрическим фотометрическим тестом на автоматических анализаторах серии AU 480 фирмы Beckman Coulter (США) и сатурации трансферрина по формуле коэффициента насыщения, % = (Железо сыворотки / ОЖСС) x 100%

в) Определение уровня эритропоэтина проводилось иммуноферментным анализом (ИФА). Применялся тест-набор для количественного определения ЭПО в сыворотке с помощью реактивов эритропоэтин - ИФА-БЕСТ, с одой из разновидностей которого является - иммунохемилюминесцентный метод на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе LIAISON® (Diasorin, Германия, Италия).

г) Определение уровня NTproBNP в крови проводили

иммобилизацией антител посредством реактива “Biomedica” (Ав- (Австрия) на автоматических анализаторах иммуноферментным методом.

д) Определение уровня патологических цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- α . в плазме крови больных ХСН с анемией определялось ИФА с помощью набора биотестов „Вектор-бест” (Россия)

ж) Определение уровня креатинина и исследование скорости клубочковой фильтрации почек методом Поппера, основанный на реакции Яффе и вычислялась скорость клубочковой функции почек по формуле Кокрофта –Голта.

з) ЭХО и Допплерокардиографическое исследование сердца с определением показателей систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ проводили на аппарате «Vivid -3» компании General Electric Healthcare (США). Анализ записей на видеопленке трехмерных изображений осуществлялся на анализаторе фирмы GE (США).

и) Исследование 6-минутного прогулочного теста по методу Беленкова Ю.Н.

Для сравнения и вероятностной оценки различий между значениями сравниваемых групп с малым числом вариантов мы воспользовались непараметрическим ранговым U-критерий Вилкоксона для внутригрупповых сравнений и критерий Мана-Уитни для межгрупповых сравнений. Для сравнительного анализа межгрупповых изменений с большим количеством групп применен непараметрический критерий -критерий КУ-Краскела-Уоллеса. Для определения тесноты связи между количественными признаками проведен корреляционный анализ. Вычисления проводились на компьютере с помощью электронной таблицы MS EXEL-2013 и SPSS-20.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование проводилось на протяжении пяти лет (2009-2013) в Аз. ГИУВ им. А. Алиева на базе городской клинической больницы №3.

Анализы представленных результатов показали, что у пациентов ХСН с анемией по сравнению с больными ХСН без анемии происходит снижение Hb на 24,4% ($p < 0,001$) и Ht на 27,9% ($p < 0,001$)

при ХСН I-II ФК, а также Hb на 28,7% ($p<0,001$) и Ht на 32,7% ($p<0,001$) при ХСН III-IV ФК. По сравнению с контрольной группой наблюдается ДЖ – снижение уровня железа на 23,7% ($p<0,05$) и ферритина на 69,2% ($p<0,001$) при ХСН I-II ФК, а также при ХСН III-IV ФК - на 33,2% ($p<0,05$) и ферритина на 61,9% ($p<0,05$). Уровень плазменного ЭПО у пациентов ХСН с анемией показал в одних случаях гипоэритропоэтинемия - снижение на 74,9% или в 4 раза ($p<0,01$) и 78,2% или в 4,6 раза ($p<0,01$), в других случаях гиперэритропоэтинемия - повышение в 3 раза, ($p=0,977$) (табл. 2).

У пациентов ХСН с анемией происходило повышение уровня NT proBNP в крови на 79,7%. Анализ уровня ПЦ показал, что у пациентов ХСН с анемией в наибольшей степени происходило повышение ИЛ-1на в 2,7 раза при ХСН I-IIФК ($p=1,311$), а у пациентов ХСН III-IV ФК в 2,8 раза ($p=1,466$), а уровень ИЛ-6 был ниже на 76,6%, но недостоверно. Уровень плазменного TNF- α возрастал на 19,9% ($p<0,05$) и в 3,7 раза ($p<0,05$) соответственно. По сравнению с контрольной группой у пациентов ХСН с анемией происходило повышение уровня креатинина на 33,5% ($p<0,05$), а также на 48,5% ($p<0,05$) соответственно.

Таблица 2

Основные лабораторные и функциональные показатели пациентов ХСН с анемией контрольной и I группы до и после лечения

| Показатели | ХСН I-II ФК без анемии (n=22) | ХСН I-II ФК с анемией (n=42) | | ХСН III-IV ФК без анемии (n=12) | ХСН III-IV ФК с анемией (n=7) | |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | | До лечения | После лечения | | До лечения | После лечения |
| Hb г/л | 126,4 \pm 1,0 | 103,5 \pm 1,0 ^^^ | 105,5 \pm 12,0 | 125,3 \pm 1,4 | 105,9 \pm 1,8 ^^^ | 112,3 \pm 5,0 |
| Ht % | 53,6 \pm 1,1 | 39,8 \pm 0,7 | 43,2 \pm 0,8 ** | 55 \pm 1,2 | 38,3 \pm 2,6 | 42,1 \pm 3,2 |
| Ферритин, нг/мл | 138,2 \pm 19,8 | 42,9 \pm 7,9 | 58,5 \pm 8,8 | 163,3 \pm 40,7 | 109,1 \pm 27,9 | 141,3 \pm 26,3 |
| СТ% | >20% | <20 | <20 | >20% | <20 | <20 |
| ЭПО, МЕ/мл | 11,9 \pm 3,6 | 20,60 \pm 4,85 | 20,9 \pm 5,8,0 | 17,4 \pm 5,3 | 15,6 \pm 7,7 | 16,5 \pm 8,0 |
| NTproBNP, пг/мл | 1406,1 \pm 171,3 | 1353,2 \pm 297,6 | 850,1 \pm 121,5 | 1877,4 \pm 180,6 | 1394,7 \pm 379,6 | 840,1 \pm 233,5 |
| ИЛ-1, пг/мл | 3,7 \pm 2,8 | 9,7 \pm 3,3 | 9,7 \pm 2,8 | 3,5 \pm 1,4 | 4,5 \pm 2,5 | 3,9 \pm 1,7 |
| ИЛ-6, пг/мл | 42,2 \pm 20,6 | 9,9 \pm 3,6 | 5,2 \pm 2 | 16 \pm 3,4 | 4,7 \pm 2,3 | 1,6 \pm 0,5 |
| TNF- α , пг/мл | 21,7 \pm 7,6 | 9,7 \pm 3,3 | 9,7 \pm 2,8 | 3,8 \pm 1,3 | 14,1 \pm 5,3 | 5,2 \pm 1,3 |
| Креатинин, мкмоль/л | 107,4 \pm 5,7 | 117,1 \pm 3,6 | 112,5 \pm 2,2 ^ | 90,2 \pm 5,1 | 134,0 \pm 6,2 ^^^ | 125,7 \pm 4,6 ^^^ |

| | | | | | | |
|--------------------------|-------------|------------------|------------------|------------|----------------|----------------|
| СКФ, мл/мин | 81,6±6,1 | 56,45±2,5 | 59,3±2,24 ^^^ | 87,9± 7,7 | 58,6±3,3 | 57,9±2,6 |
| КДО, мл | 229,0±111,3 | 171,3±5,7 ^^^ | 162,8±5,1 | 233,1±13,6 | 238,9±27,8 | 228,9±26,1 |
| КСО, мл | 163,1±10,8 | 95,5±4,6 ^^^ | 90,1±4,3 | 159,3±12,2 | 137,3±19,5 | 131,7±18,4 |
| ФВЛЖ% | 44,6±2,3 | 44,9±1,0 | 45,9±0,9 | 35,5±2,5 | 33,3±4,9 | 34,3±5,0 |
| ММЛЖ,г | 260,1±14,4 | 270,0±7,6 | 239,2±5,7 | 291,6±32,9 | 366,0±41,8 | 324,4±37,1 |
| ЛП, см | 4,15±0,09 | 4,23±0,07 | 4,14±0,06 | 4,15±0,11 | 4,78±0,24 ^ | 4,60±0,21 |
| ПЖ, см | 2,99±0,1 | 1,070±0,024 | 1,02±0,02 | 3,03±0,15 | 1,26±0,04 | 1,10±0,04 ^ |
| Ve/Va | 0,97±0,10 | 1,40±0,09 | 1,34±0,09 | 0,96±0,155 | 2,17±0,41 | 2,1±0,5 |
| IVRT, мс | 116,9±3,7 | 113,7±0,8 | 110,0±0,9 ** | 114,6±3,7 | 104,4±1,3 | 101,1±0,5 * |
| Тест с 6-мин. ходьбой, м | 318±17,8 | 353,5±11,2 | 389,9± 11,7 * | 313,0±30,5 | 248,6±42,4 | 291,6±39,7 |

Прим. : статистически значимая разница с показателями:

1. до и после лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$
2. с контрольной группой: ^ – $p_1 < 0,05$; ^^ – $p_1 < 0,01$; ^^ – $p_1 < 0,001$

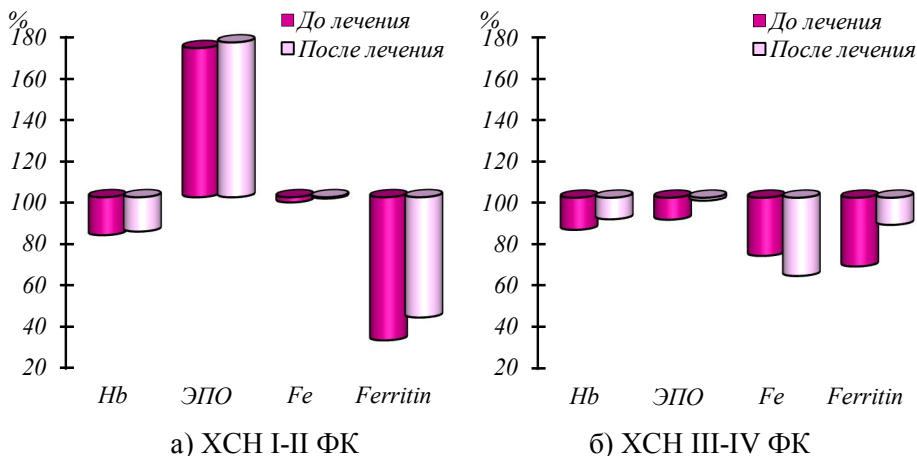
Повышение уровней ферритина, ЭПО, СКФ, снижение NTproBNP, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и креатинина плазме крови у больных ХСН с анемией на фоне базисной терапии были недостоверными. Динамика уровня ЭПО в плазме крови у больных ХСН с анемией на фоне базисной терапии отсутствовала (рис. 1).

Анемия у пациентов с ХСН часто сопровождалась гипотензией, в результате чего назначение таких необходимых препаратов базисной линии как периндоприл, рамиприл, бисопролол, метапролол сукцинат, карведилол с их исключительными кардиопротективными свойствами становилось просто невозможным, либо назначение в очень малых дозах. Именно по этой причине врачи часто у пациентов ХСН III-IVФК довольствуются назначением дигоксина. По этой причине при лечении данной категории больных - в фокусе должна быть коррекция анемического синдрома. Так в частности у пациентов IV группы по сравнению с контрольной группой, до проведенной терапии происходило снижение уровней железа на 23,7% ($p < 0,05$) и ферритина на 65,7% ($p < 0,001$) и 61,3% ($p < 0,05$). У 33 (18,96%) пациентов ХСН с анемией наблюдалась гиперэритропоэтинемия.

Уровень плазменного ЭПО у них составил 85,8±11,2 МЕ/мл

($p < 0,001$) у женщин, а у мужчин $118,4 \pm 23,7$ МЕ/мл ($p < 0,05$). Данная категория больных представлена, как пациенты ХСН III-IV Ф. К и анемией с гиперэритропоэтиемией, причем – это были пациенты с ПК, у которых наблюдался сопутствующий СД 2 типа. Гиперэритропоэтинемия у пациентов ХСН с анемическим синдромом ассоциировалась с резкой цитокиновой агрессией, в частности повышением ФНО- α и ИЛ-6. Ключевым же показателем у пациентов с гиперэритропоэтиемией было значительное повышение уровня NTproBNP в плазме крови. Очевидно, что гипоперфузия почек у пациентов с ХСН может приводить к снижению уровня ЭПО и таким образом способствовать развитию анемии. Однако уровень ЭПО, как показывают полученные нами результаты, у пациентов с ХСН не всегда оказывается сниженным, причем уровень ЭПО коррелирует с уровнем NT proBNP. При этом повышенный уровень ЭПО ассоциирован с неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, присутствие гиперэритропоэтинемии свидетельствует о тяжелом течении заболевания и способствует развитию тяжелой клиники болезни и рефрактерной сердечной недостаточности.



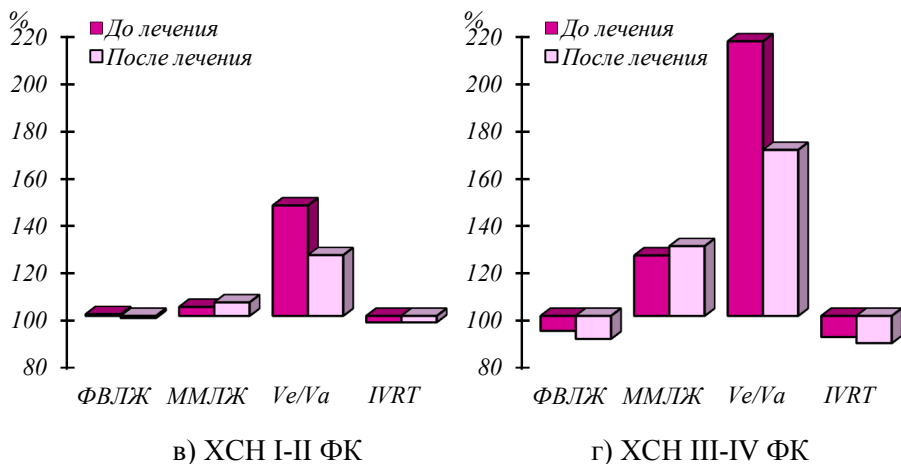


Рис. 1. Показатели крови (а, б) ЭХОКГ (в, г) до и после лечения у больных I группы (контроль – 100%).

Итак, проведенные нами исследования, в отличие от данных литературы, установили, что у больных ХСН с анемией наблюдается нормоэритропоэтинемия (36,2%), гипо- (44,8%) и гиперэритропоэтинемии (18,9%). Отсюда исходило необходимость коррекции анемического синдрома при ХСН с учетом уровня ЭПО, то есть в терапии данных пациентов дифференцированный подход был значимым.

Анализ полученных данных исследования NTproBNP у больных ХСН с анемией у пациентов II, III, IV групп до лечения по сравнению с контрольной группой, показал повышение уровня NTproBNP на 44,4% ($p<0,05$), на 61,4% ($p<0,001$), на 79,7% ($p<0,001$) соответственно. Таким образом, с одной стороны повышение класса ХСН с анемией сопровождалось увеличением уровня плазменного NTproBNP, как предиктора тяжести ХСН, с другой стороны результаты наших исследований акцентируют фактор анемии способствующий к более высокому подъему NTproBNP нежели у пациентов ХСН без анемии. Так у пациентов II, III, IV групп, до лечения по сравнению с контрольной группой, отмечалось повышение уровня NTproBNP на 44,4% ($p<0,05$), на 61,4% ($p<0,001$), на 79,7% ($p<0,001$). Причем у больных ХСН I-II ФК с анемией повышение уровня NTproBNP происходило в большей степени, чем у больных ХСН III-IVФК. У пациентов. Итак, наличие анемического синдрома у пациентов ХСН сопровождается резким повышением плазменного уровня NTproBNP, что вызывает у больных ХСН достоверное повышение ПЦ во всех обследуемых группах, Повышение ФК ХСН сопровождается также с еще большей цитокиновой агрессией.

Сравнение полученных результатов больных с ХСН с анемией показало, что анемия негативно влияет на уровни ПЦ в крови у них. Снижение уровня ИЛ-6 в крови больных I группы 70,5% было достоверным, а в остальных группах снижение данного показателя у пациентов ХСН с анемией по сравнению с показателями контрольной группы было недостоверным, также как в работах других клиницистов. Однако, у пациентов ХСН III-IV ФК с анемией II и III групп наблюдалось недостоверное повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови, а у больных IV группы уровень ИЛ-6 в крови остался в пределах нормы, но его изменения в IV группе были недостоверными. Таким образом, у пациентов ХСН без анемии, наблюдается достоверное резкое повышение уровня ИЛ-6 в крови по сравнению с

пациентами ХСН с анемией. А у пациентов ХСН с анемией по сравнению с контрольной группой происходит достоверное повышение в крови TNF- α .

Интерпретация результатов уровня в плазме крови TNF- α больных с ХСН и анемией, дает основание установить, что наличие анемии у больных ХСН вызывает активацию ПЦ, при этом наблюдается наибольшая активация уровня TNF- α в плазме крови. Причем резкая активация уровня TNF- α отмечалась в большей степени у тяжелых больных ХСН. В наших исследованиях, у пациентов ХСН III-IV ФК с анемией также как и по данным других клиницистов наблюдаемая агрессия ПЦ сопровождалась с ЭПО-резистентностью и с высоким подъемом NTproBNP.

Результаты исследования уровня креатинина у больных ХСН во всех обследуемых группах показали, что уровень креатинина у больных ХСН анемией во всех обследуемых группах по сравнению с контрольной группой был повышенным на 33,5% ($p < 0,001$) и 54,8% ($p < 0,05$) соответственно, а СКФ снижен на 32,8% ($p < 0,001$) и 36,0% ($p < 0,01$) соответственно, что указывает на прогрессивное ухудшение функции почек, вследствие гипоперфузии почек, которое способствует развитию кардиоренального синдрома.

У больных ХСН с анемией по сравнению с контрольной группой происходит ухудшение систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ. Снижение ФВЛЖ происходит на 15,8% ($p < 0,05$). Анализ параметров диастолической функции миокарда ЛЖ пациентов ХСН с анемией во всех обследуемых группах показал их достоверное ухудшение. Диастолической функция миокарда ЛЖ у больных ХСН I-II ФК нарушается по псевдонормальному типу, а у больных ХСН III-IV ФК – по рестриктивному типу. Таким образом, наличие анемии при ХСН ухудшает показатели диастолической функции миокарда ЛЖ-повышение V_e/V_a на 46,6% ($p < 0,01$), а у тяжелых пациентов в 2,3 раза ($p < 0,01$). Противоречивые данные литературы по поводу влияния анемии на тяжесть ХСН позволили нашим данным совпасть с утверждениями клиницистов о снижении систолической функции миокарда ЛЖ только у тяжелых пациентов и диастолической функции миокарда у всех больных ХСН. У пациентов ХСН с анемией, по сравнению с ХСН без анемии происходит достоверное снижение 6 минутного прогулочного теста у тяжелых пациентов на 47,4% ($p < 0,001$). Полученные результаты по сравнению с контрольной

группой демонстрировали картину снижения толерантности к физической нагрузке при наличии анемии. У пациентов ХСН с анемией происходит снижение толерантности к физической нагрузке с прогрессированием класса NYHA (ХСН III-IVФК на 47,4% ($p < 0,001$)).

В ходе проведенных исследований у пациентов ХСН с анемией между некоторыми показателями был установлен корреляционный связи. У больных ХСН I-II ФК с анемией установлена достоверная прямая корреляционная связь методом непараметрических кривых по Спирману между Hb и Ht ($\rho = 0,515$), Hb и СТ ($\rho = 0,282$), Ht и СКФ ($\rho = 0,291$), Hb и уровнем ферритина ($\rho = 0,282$), показателем Hb и Ve/Va ($\rho = 0,220$), Hb и СКФ ($\rho = 0,204$), уровнями NTproBNP и TNF- α ($\rho = 0,211$) и показателями СТ и ММЛЖ ($\rho = 0,167$). Установлена обратная корреляционная связь между Hb и уровнем NTproBNP ($\rho = -0,230$), Hb и уровнем ИЛ-1 ($\rho = -0,176$), TNF- α ($\rho = -0,153$); между уровнями ЭПО и ИЛ-6 ($\rho = -0,195$); СТ с уровнем ИЛ-1 ($\rho = -0,165$), Ve/Va ($\rho = -0,168$). У больных ХСН III-IV ФК с анемией была установлена достоверная прямая корреляционная связь между Hb и Ht ($\rho = 0,585$), Hb и СКФ ($\rho = 0,292$), Ht и СКФ ($\rho = 0,487$), показателем Ve/Va ($\rho = 0,328$), ИЛ-6 и NTproBNP ($\rho = 0,273$). Установлена обратная корреляционная связь между Hb и TNF- α ($\rho = -0,276$), между Ht и ИЛ-1 ($\rho = -0,327$), между Ht и креатинином ($\rho = -0,447$), показателями СТ и уровнем NTproBNP ($\rho = -0,383$) и Ve/Va ($\rho = -0,321$).

Представляет большой интерес изучение влияния базисной терапии ХСН на фактор анемии: усугубляется данный фактор или наоборот. Полученные результаты показывают, что у больных ХСН I-IV класса NYHA с анемией на фоне базисной терапии наблюдалось недостоверное повышение уровня Hb и Ht. Только у пациентов ХСН I-II класса повышение Ht на фоне базисного лечения было достоверным.

Таким образом, терапия базисными препаратами у больных ХСН с анемией не влияет на уровни эритропэтина в плазме крови, в отличие от данных некоторых зарубежных авторов, где указано о снижении уровня ЭПО в плазме крови на фоне терапии ингибитором АПФ-эналаприлом. Терапия базисными препаратами у больных ХСН с анемией не влияет на уровни NTproBNP в плазме крови в отличие от контрольной группы, вследствие торможения анемией падения его уровня. По этой же причине на фоне терапии базисными препаратами при наличии анемического синдрома нет достоверной положительной

динамики снижения уровней ПЩ в крови у пациентов ХСН с анемиче-анемическим синдромом.

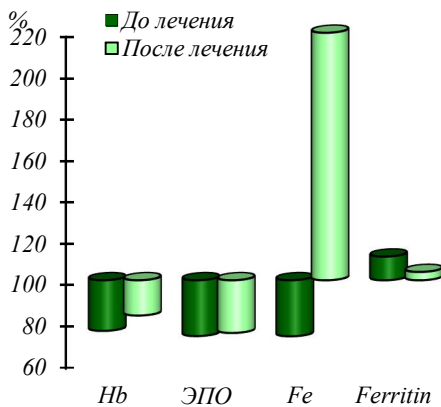
Анализ показателей систолической функции миокарда ЛЖ показал, у всех пациентов ХСН с анемией на фоне лечения базисными препаратами снижение размеров ПЖ, ЛП и ММЛЖ, повышение ФВЛЖ было недостоверным. Анализ показателей диастолической функции миокарда ЛЖ показал, что у больных ХСН I-IV ФК с анемией на фоне лечения базисными препаратами происходит статистически недостоверное снижение соотношения V_e/V_a . Также отсутствует снижение NYHA класса: у 2 больных ХСН I-II ФК произошло его повышение с I ФК на II ФК. У пациентов же ХСН III-IV ФК с анемией снижения NYHA класса отсутствовало, а также не наблюдалось снижения дозы и числа мочегонных препаратов.

Проведенные нами исследования в отличие от вышеперечисленных исследований известных клиницистов рассматривали более широкий спектр показателей в динамике на фоне лечения, которые также сравнивались с контрольной группой и группой получающую только базисные препараты. Определение таких показателей как NT pro BNP, ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α , СКФ и 6-WDT в динамике у исследованных нами пациентов ХСН с анемией в комплексе были необходимы для оценки эффективности терапии.

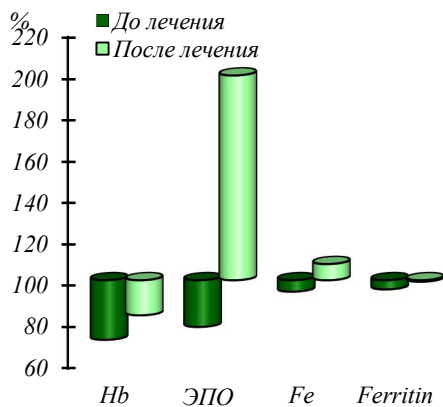
У больных ХСН I-II ФК с анемией с гипозэритропоэтиемией и без ДЖ II группы на фоне проведенного лечения базисными препаратами с включением МЭБ происходит достоверное повышение уровня Hb на 9,7% ($p < 0,05$), у пациентов ХСН III-IV ФК происходит повышение Ht на 12,4% ($p < 0,05$) (рис.2).

Анализ результатов уровня ферритина показал его недостоверное повышение на 4,7%, что совпадает с тем, что у этой категории больных отсутствовал ДЖ. У пациентов ХСН I-II ФК II группы у больных ХСН III-IV ФК II группы СТ после проведенной терапии не изменилась и осталась $> 20\%$. У больных ХСН I-II ФК подъем в крови ЭПО после лечения поднялся почти в 3 раза ($p < 0,01$). У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией на фоне проведенного лечения подъем уровня ЭПО в крови был в 2,5 раза ($p < 0,05$). У пациентов ХСН I-II ФК II группы уровень NTproBNP уменьшился на 48,4% ($p < 0,001$). А у пациентов ХСН III-IV ФК II группы уровень NTproBNP в плазме крови уменьшился на 49,1% ($p < 0,001$). На фоне проведенной терапии у пациентов ХСН I-II ФК II группы уровни TNF- α снижается

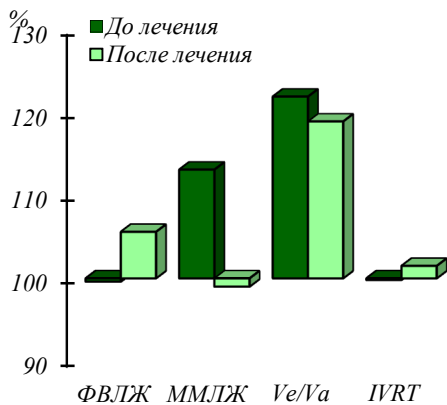
достоверно на 67,2% или в 3,1 раза ($p < 0,05$). Таким образом, МЭБ способствовал уменьшению уровня NTproBNP в плазме крови у больных ХСН с анемией.



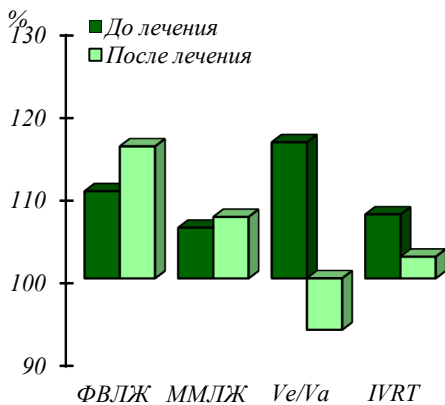
а) ХСН I-II ФК



б) ХСН III-IV ФК



в) ХСН I-II ФК



г) ХСН III-IV ФК

Рис. 2. Показатели крови (а, б) ЭХОКГ (в, г) до и после лечения у больных II группы получающие базисную терапию с эритропозтином МЭБ (контроль – 100%).

У пациентов ХСН III-IV ФК происходит снижение уровня ИЛ-6 в 3,2 раза ($p < 0,05$). Полученные результаты показателей ПЦ у пациентов ХСН с анемией продемонстрировал подавление цитокиновой агрессии при включении в комбинированную терапию МЭБ. Результаты наших исследований также подтверждают важное патогенетическое значение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в развитии эритропозтиновой 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. На фоне терапии МЭБ у пациентов ХСН с анемией II группы наибольшая положительная динамика из ПЦ наблюдалась уровня TNF- α , что очень значимо для таких пациентов, потому что именно рост TNF- α быстро способствует снижению уровня ЭПО и подавлению эритропоза, а следовательно периферической оксигенации. Таким образом, полученные результаты показателей ПЦ у пациентов ХСН с анемией продемонстрировал подавление цитокиновой агрессии при включение в комбинированную терапию МЭБ. У пациентов ХСН с анемией II группы уровень креатинина в плазме крови на фоне проведенной терапии уменьшается на 23,7% ($p < 0,05$). Однако по сравнению с контрольной группой остается выше на 24,8% ($p < 0,05$). Также у пациентов ХСН с анемией II группы на фоне лечения показатель СКФ достоверно повысился до 24,5 и 14,9% соответственно ($p < 0,05$), что указывает на фоне терапии МЭБ с базисными препаратами улучшение почечной функции.

Тест с 6-минутной ходьбой у больных ХСН I-II ФК повысился на 25,1 % ($p < 0,05$) и у пациентов ХСН III-IV ФК на 38,3% ($p < 0,01$). СКФ больных ХСН I-II ФК повысился на 24,5% ($p < 0,05$). и у пациентов ХСН III-IV ФК 14,9% ($p < 0,05$). Результаты лечения показывают, что наличие анемического синдрома на начальных этапах ХСН должно четко учитываться для начала терапии, потому что терапия МЭБ показала достоверную положительную динамику параметров систолической функции миокарда. У больных ХСН I-II ФК с анемией

II группы на фоне проведенной терапии происходит снижение ГЛЖ: снижались ТЗСЛЖ до $0,996 \pm 0,023$ см, ТМЖП до $1,13 \pm 0,03$, ММЛЖ до $223,9 \pm 11,4$ г, Регресс ГЛЖ наблюдался на 23,9% ($p < 0,001$), повышение ФВЛЖ на 10,2% и 12,1% ($p < 0,05$). Анализ параметров диастолической функции на фоне лечения представил недостоверное повышение E/A на 7,4% и 3,3% соответственно и снижение IVRT на 1,7% и 5,1% соответственно. Отмечалось снижение класса NYHA со II класса на I у 9 пациентов, снижение класса NYHA с IV на III класс у 6 пациентов, с III класса на II у 5 пациентов, снижение дозы и числа мочегонных препаратов. При этом монотерапия МЭБ больных ХСН с анемией не сопровождается развитием железодефицитного состояния.

Итак, анализ полученных данных подтверждает эритропоэтиновую дисфункцию у больных ХСН с анемией, что повлекло за собой развитие анемического синдрома. У данной категории пациентов с целью коррекции уровня ЭПО в плазме крови необходимо назначение МЭБ. Проведенные нами исследования в отличие от вышеперечисленных исследований известных клиницистов рассматривали более широкий спектр показателей в динамике на фоне лечения, которые также сравнивались с контрольной группой и группой получающую только базисные препараты.

В наших исследованиях по применению МЭБ у пациентов с ХСН с анемией не наблюдалось случаев АГ, тромбоэмболических осложнений, т.е. повышенного риска ССС и смертности. МЭБ, который имеет длительный период полувыведения до 130 часов, медленно связывается с ЭПО рецепторами и постоянно их активизирует, повторяя физиологический эритропоэз. Представленные свойства МЭБ обеспечивают длительное удерживание целевого уровня Hb. Данные свойства МЭБ позволяют снижать риск смерти, уменьшает гипертрофию ЛЖ в отличии от Дарбопоэтина- α . применяемого известными клиницистами в своих исследованиях.

Данные исследований многих клиницистов, которые применяли внутривенных препаратов железа в качестве монотерапии у больных ХСН и железодефицитом вне зависимости от наличия анемии могут существенно расширить показания для их применения при данной патологии. Однако в наших исследованиях в фокусе была сама анемия с железодефицитом и без нее, с учетом уровня эритропоэтина. В отличии от дизайна перечисленных

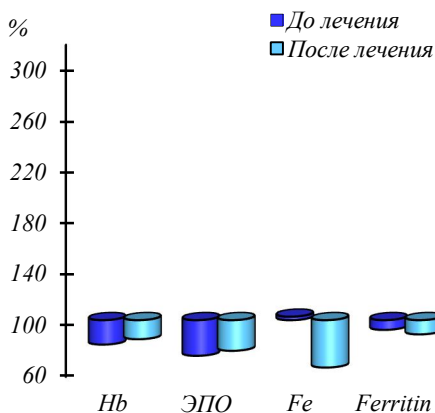
исследований в наших исследованиях проведен тщательный отбор пациентов с ХСН с анемией и ДЖ, которые попали в III группу. В отличие от вышеперечисленных исследований в нашей работе применение в/в железа Венофера было изучено в отдельности у умеренных и средне тяжелых, а также у тяжелых пациентов ХСН с анемией. В отличие от вышеперечисленных исследований, где нет информации о динамике уровней ПЦ, нами была изучена их динамика.

Пациентам ХСН с анемией с нормо- или гиперэритропоэтиемией с ДЖ, в комплексе с базисными препаратами была назначена терапия с внутривенным железом (сахарата железа III- Venofer) (рис.3).

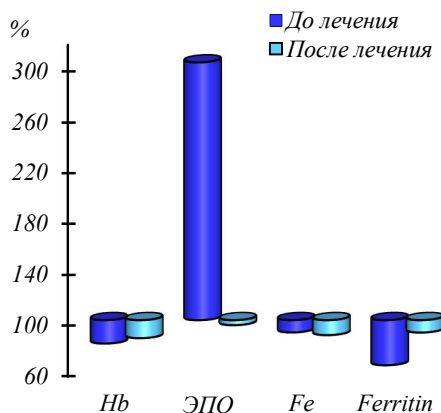
У пациентов ХСН I-II ФК III группы происходит повышение целевого уровня Hb до $107,6 \pm 2,0$ г/л, Ht до $40,9 \pm 1,3$, ферритина до $148,2 \pm 26,7$ нг/мл при ТС > 20%, ЭПО до $7,5 \pm 1,6$ МЕ/ мл, снижение уровня NTproBNP до $473,6 \pm 62,9$ пгмоль /мл, ИЛ-1 до $6,2 \pm 2,1$ пг/мл, ИЛ-6 до $27,4 \pm 7,8$ пг/мл, TNF- α до $15,0 \pm 4,8$ пг/мл, креатинина до $106,9 \pm 3,7$ мкмоль/мл. У больных ХСН I-II ФК с анемией III группы на фоне проведенной терапии происходит снижение ГЛЖ: снижались ТЗСЛЖ до $1,044 \pm 0,026$ см, ТМЖП до $1,100 \pm 0,037$, ММЛЖ до $247,6 \pm 11,4$ г, КДО до $187,6 \pm 6,9$ мл, КСО до $97,9 \pm 8,1$ мл, ЛП до $4,06 \pm 0,09$ см. ФВЛЖ повысилась до $48,4 \pm 1,6\%$. Из показателей диастолической функции миокарда ЛЖ Ve/Va повышался до $1,236 \pm 0,12$, а IVRT снижался до $114,9 \pm 2,0$ мс. У пациентов ХСН III-IV ФК III группы наблюдалось повышение целевого уровня Hb до $107,7 \pm 3,1$ г/ мл, Ht до $41,5 \pm 2,3$, ферритина $148,7 \pm 29,5$ при ТС > 20%, ЭПО до $16,1 \pm 4,1$ МЕ/мл. Уровень же плазменного NTproBNP снижался до $539,0 \pm 59,0$ пгмоль/мл, ИЛ-1 до $6,3 \pm 2,7$ пг/мл, ИЛ-6 до $23,4 \pm 6,6$, TNF- α до $6,2 \pm 1,6$, креатинина до $102,2 \pm 5,0$ ммоль/мл. У больных ХСН III-IV ФК с анемией III группы на фоне проведенной терапии также происходит регресс ГЛЖ, происходит снижение ТЗСТЛЖ до $0,972 \pm 0,041$ см, ТМЖП до $1,028 \pm 0,034$ см, ММЛЖ до $265,5 \pm 13,2$ г, ЛП до $4,32 \pm 0,1$ см, КДО до $184,7 \pm 18,3$ мл, КСО до $102,2 \pm 5,0$ мл, ФВЛЖ повысилась до $44,0 \pm 3,6\%$.

Динамика параметров диастолической функции миокарда ЛЖ показала снижение Ve/Va до 1,156 и IVRT до $116,1 \pm 2,0$ мс. Таким образом, больным ХСН с анемией и ДЖ, также с нормо- или гиперэритропоэтиемией при назначении препаратов внутривенного

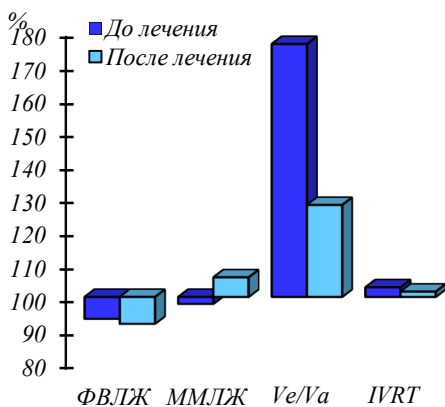
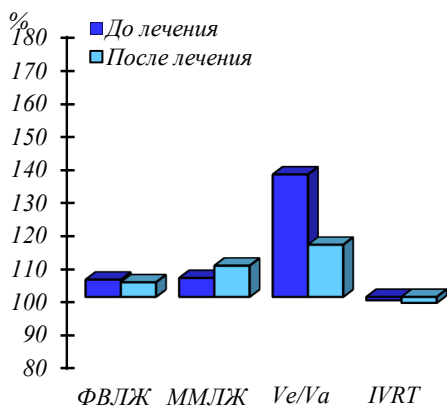
железа Venofera с препаратами базисной линии происходит повышение уровня Hb на 5,2% ($p < 0,05$), плазменного ферритина в 2,1 раза ($p < 0,01$) и сатурации трансферрина $> 20\%$, снижению уровня ЭПО, уровня NTproBNP на 27,8% ($p < 0,05$). У больных ХСН III-IV ФК на фоне проведенной терапии происходит снижение уровня NTproBNP в плазме крови 23,2% ($p < 0,05$). По сравнению с показателем уровня NTproBNP в плазме крови I группы у пациентов ХСН I-II Ф.К. он снизился на 92,7% ($p < 0,01$), а у пациентов ХСН III-IV ФК в 2,2 раза ($p < 0,01$).



а) ХСН I-II ФК



б) ХСН III-IV ФК



в) ХСН I-II ФК

г) ХСН III-IV ФК

Рис. 3. Показатели крови (а, б) ЭХОКГ (в, г) до и после лечения у больных III группы, получающие базисную терапию с внутривенным введением сахара железа III (контроль – 100%).

У пациентов ХСН I- II ФК с анемией на фоне проведенной терапии снижение ИЛ-1, по сравнению же с показателями I группы тоже снижается, повышение ИЛ-6 и TNF- α в плазме крови были недостоверными. Снижение показателей ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α у пациентов ХСН III-IV класс NYHA с анемией было недостоверным. У пациентов ХСН с анемией I-II ФК наблюдалось снижение уровня креатинина на 13,1% ($p < 0,05$), повышение СКФ у пациентов III группы на фоне проведенной терапии пациентов ХСН I- II ФК и ХСН III-IV ФК было недостоверным. Повышение теста с 6-минутной ходьбой на 16,6% у пациентов ХСН с анемией I-II ФК и на 21,6% пациентов ХСН III-IV ФК было недостоверным.

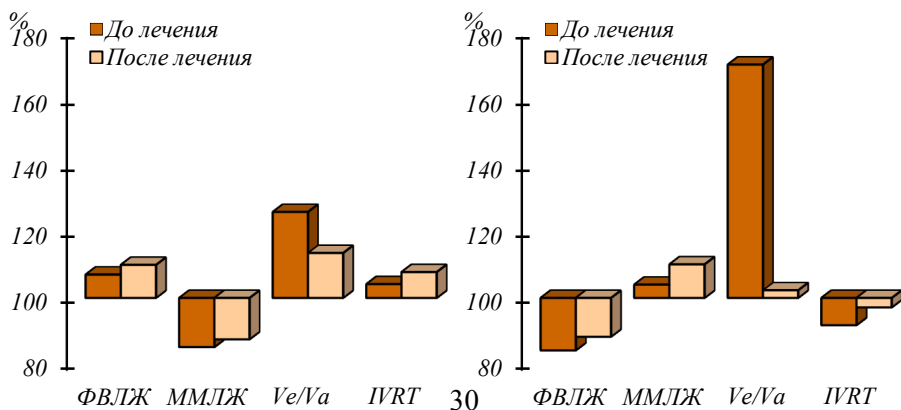
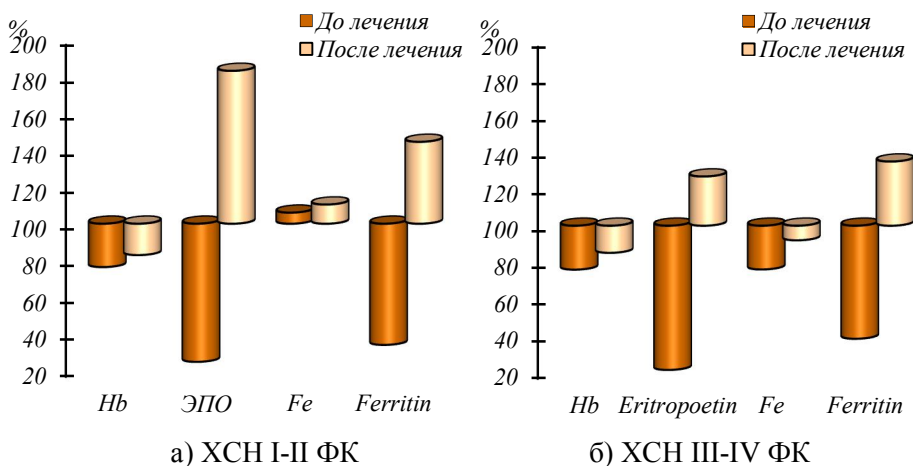
Результаты динамики показателей систолической функции миокарда ЛЖ у пациентов ХСН I-II с анемией III группы на фоне проведенной терапии показали на недостоверное повышение ФВЛЖ, снижение ММЛЖ, ПЖ, а размер ЛП был также недостоверно снижен. Показатель V_e/V_a и IVRT на фоне проведенной терапии недостоверно снизились. Показатель IVRT на фоне проведенного лечения и по сравнению с показателем I группы мало отличался. Однако при этом снижение класса NYHA наблюдалось у 2 пациентов, перешедших со II ФК на I ФК, у 3 -из III ФК на II ФК и 1 - из IV ФК на III ФК, а также происходило снижение дозы и числа мочегонных препаратов.

Таким образом, терапия пациентов ХСН с анемией III группы с включением к базисной терапии в/в Венофера способствует достоверной положительной динамике Hb, ферритина, СТ, то есть устранению ДЖ. Но не подавляет цитокиновую агрессию. По сравнению с монотерапией с включением МЭБ, у пациентов ХСН с анемией III группы достоверное снижение уровня NT pro BNP в меньшей степени.

У больных ХСН с анемией IV группы при ХСН I-II ФК на фоне

проведенной терапии происходит повышение уровня Hb на 8,4% ($p<0,01$), Ht на 15,4% ($p<0,001$), уровня ферритина в крови в 4,2 раза ($p<0,001$), ЭПО в крови в 7,3 раза ($p<0,001$) и снижение уровня NTproBNP в плазме крови на 54,2%, уровня ИЛ-6 в плазме крови на 78,2% ($p<0,01$) (рис. 4).

Происходило повышение Ht на 15,4% ($p<0,05$), уровня ферритина в крови фоне лечения в 3,5 раза ($p<0,001$), уровня ЭПО в крови в 5,6 раза ($p<0,001$) были достоверными. Уровень ИЛ-6 у пациентов ХСН III-IV ФК с анемией достоверно снижается на 43,7% ($p<0,05$).



в) ХСН I-II ФК

г) ХСН III-IV ФК

Рис. 4. Показатели крови (а, б) ЭХОКГ (в, г) до и после лечения у больных IV группы, получающие базисную терапию с МЭБ и внутривенным введением сахара железа III (контроль – 100%).

СКФ по сравнению с показателем I группы происходило его достоверное повышение на 29,7% ($p < 0,001$) и 35,5% ($p < 0,05$) соответственно. Показатель теста с 6-минутной ходьбой у пациентов ХСН I-II ФК был достоверно повышен на 21,6% ($p < 0,001$) и на 64,9% ($p < 0,001$) у- ХСН III-IVФК.

Результаты динамики параметров систолической функции миокарда ЛЖ у пациентов ХСН I-IIФК с анемией IV группы на фоне проведенной терапии показал недостоверное снижение ЭХОКГ параметров таких, как ПЖ, КДО, КСО, ЛП. МО был снижен достоверно на 36,1% ($p < 0,001$), УО на 15,7% ($p < 0,05$), ОПСС на 7,6% ($p < 0,001$), ММЛЖ на 10,6%. По сравнению с показателями контрольной группы, у пациентов ХСН I-II, происходило снижение ПЖ на 6,5% ($p < 0,01$), КДО на 43% ($p < 0,001$), КСО на 53,1%, УО - на 31,3% ($p < 0,001$), МО на 20,7% ($p < 0,01$), ОПСС – на 17,7% ($p < 0,001$), ММЛЖ – на 12,6%. По сравнению с показателями I группы происходит достоверное снижение, ТЗЛЖ на 6,1% или ($p < 0,05$), КДО – на 20,1% ($p < 0,001$), КСО –на 24,7% ($p < 0,01$), УО на 20,1% ($p < 0,001$), ММЛЖ – на 17,2% ($p < 0,001$). ФВЛЖ была повышена на 6,7%, а по сравнению с показателем I группы происходило повышение на 11,0% ($p < 0,01$), Кроме этого у пациентов ХСН I-II с анемией IV группы на фоне терапии происходит недостоверное повышение V_e , снижение V_a и V_e/V_a . Показатель IVRT не изменился. У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией IV группы на фоне терапии происходит недостоверное снижение ЭХОКГ параметров таких, как ПЖ, ММЛЖ, ЛП. МО же был снижен достоверно на 34,9% или ($p < 0,001$), ОПСС снижен на 9,5% ($p < 0,01$). ФВЛЖ была достоверно повышена на 12,2% ($p < 0,001$). Анализ показателей диастолической функции, выявил у пациентов ХСН III-IVФК с анемией IV группы на фоне проведенной терапии представила их недостоверное снижение V_e/V_a и повышение IVRT. У пациентов ХСН с анемией IV группы наблюдается повышение толерантности к физической нагрузке на 64,9% ($p < 0,001$), снижение класса NYHA со II ФК на I ФК у 10 пациентов, с III ФК на II ФК у 3 пациентов и дозы и числа назначаемых мочегонных препаратов. Надо отметить, что у пациентов ХСН с анемией IV группы на фоне проведенного лечения также как и у пациентов II группы не наблюдалось случаев АГ, тромбоэмболических осложнений, тромбоцитоза, т.е. повышенного риска сердечно-сосудистой смертности.

Терапевтические мероприятия, с целью устранения анемии, должны быть обращены в первую очередь на устранение этиологического фактора. В соответствии с этим пациенты должны проходить полноценное обследование для выяснения причины анемии. Нами было впервые проведено лечение анемического синдрома у больных с ХСН с учетом дифференцированного подхода в выборе терапии в зависимости от таких показателей уровней в плазме крови Hb, Ht, железа, ферритина и ЭПО, в отличии от других клиницистов В качестве основной терапии применяются только внутривенные препараты железа и препараты эритропоэтина с предпочтением комбинированной терапии Результаты проведенных исследований убедительно доказывают, что несмотря на преимущества комбинированного лечения МЭБ с препаратом внутривенного железа в каждом отдельном случае необходимо провести дифференцированный подход в выборе терапии, то есть нужны результаты конкретных лабораторных и функциональных показателей.

Основная задача настоящего исследования была-дать правильную коррекцию анемического синдрома, снижающую эффективность базисных препаратов и отягощающую течение ХСН. Проведенные нами исследования, в отличие от вышеперечисленных исследований известных клиницистов, рассматривали более широкий спектр показателей в динамике на фоне лечения, которые также сравнивались с контрольной группой и группой получающую только базисные препараты. Терапия базисными препаратами у больных ХСН с анемией не влияет на уровни ферритина, ЭПО в плазме крови, СТ. Анемический фактор сопровождался ингибированием снижения уровня плазменного NTproBNP и цитокиновой агрессии при лечении базисными препаратами. Положительная динамика параметров систолической функции миокарда ЛЖ были недостоверными Наличие анемии при ХСН повышает степень тяжести диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Мы подошли к этой проблеме с учетом уровней в крови ферритина, СТ, ЭПО, что отсутствует в литературе. Тактика лечения в литературе была направлена непосредственно на коррекцию анемии без учета таких важных показателей как уровни ферритина, СТ и ЭПО. В литературе имеются данные по применению терапии ХСН с анемией непосредственно эритропоэтинами, ВВ железа или их комбинации. В то же время в литературе мало данных о

комбинированной терапии с ВВ железом. Из эритропоэтин стимулирующих средств применялись коротко действующие препараты или дарбопэтин- α . Однако для коррекции анемии при ХСН необходимо постоянная активация эритропоэтиновых рецепторов, что осуществляется МЭБ. Инновационным в работе является применение МЭБ, который в отличии от других эритропоэтинов (в частности от применяемого в европейских исследованиях препарата дарбопэтин- α) не ведет к гипертонии и образованию тромбозов.

ВЫВОДЫ

1. При прогрессировании ХСН с анемией снижается уровень Hb ХСН I-II ФК на 24,4% ($p < 0,001$), ХСН III-IV ФК на 28,7% ($p < 0,001$), а также Ht на 27,9% и на 32,7% ($p < 0,001$) соответственно. Наличие анемии сопровождается с ДЖ (снижение ферритина на 69,2% и 61,3% соответственно) и без ДЖ, ухудшение почечной функции: повышение креатинина, снижение СКФ на 32,8% ($p < 0,001$) и 36,0% ($p < 0,01$) соответственно. Толерантность к физической нагрузке снижается с прогрессированием класса NYHA (ХСН III-IV ФК на 47,4% ($p < 0,001$)).

2. У больных ХСН с анемией наблюдается как нормоэритропоэтинемии (36,2%) так и выраженная эритропоэтиновая дисфункция: в форме гипо- (44,8%) и гиперэритропоэтинемии (18,9%).

3. У больных ХСН с анемией наблюдается сравнительно резкое повышение уровня NTproBNP на 79,9% ($p < 0,01$). При этом у больных ХСН I-II ФК с анемией повышение уровня NTproBNP происходило в большей степени, чем у больных ХСН III-IV ФК.

4. У пациентов ХСН с анемией наблюдается более выраженная цитокиновая агрессия- повышение в плазме уровня ИЛ-6 и TNF- α . При этом резкая активация уровня TNF- α отмечалась в большей степени у тяжелых больных ХСН III-IV ФК в 3,7 раза ($p < 0,05$).

5. Систолическая функция миокарда ЛЖ у больных ХСН I-II ФК с анемией по сравнению с контрольной группой не отличалась, в то время как при ХСН III-IV ФК с анемией отмечалось снижение ФВЛЖ на 15,8% ($p < 0,05$). Диастолическая функция миокарда ЛЖ у больных ХСН I-II ФК нарушается больше по псевдонормальному типу (повышение V_e/V_a на 46,6%; $p < 0,05$), а у больных ХСН III-IV ФК –по рестриктивному типу (повышение V_e/V_a в 2,2 раза ($p < 0,05$)).

6. У больных ХСН I-II ФК с анемией установлена достоверная прямая корреляционная связь методом непараметрических кривых по Спирману между Hb и уровнем ферритина ($\rho=0,282$), СТ ($\rho=0,282$), Ht ($\rho=0,515$), показателем Ve/Va ($\rho=0,220$) и СКФ ($\rho=0,269$) и показателями СТ и ММЛЖ ($\rho=0,0167$). Установлена обратная корреляционная связь между уровнями Hb и NT pro BNP ($\rho=-0,230$), ЭПО и ИЛ-6 ($\rho=-0,092$); СТ с уровнем ИЛ-1 ($\rho=-0,133$), Ve/Va ($\rho=-0,168$). У больных ХСН III-IV ФК с анемией была установлена достоверная прямая корреляционная связь между Hb и СКФ ($\rho=0,292$) показателем Ve/Va ($\rho=0,328$). Установлена обратная корреляционная связь между показателями Hb и TNF- α ($\rho=-0,276$), СТ и уровнем NT pro BNP ($\rho=-0,383$) и Ve/Va ($\rho=-0,321$), между Ht и креатинином ($\rho=-0,447$).

7. Терапия базисными препаратами у больных ХСН с анемией не влияет на уровни Hb, железа, ферритина, СТ, на уровни эритропоэтина, NTproBNP, ПЦ, креатинина в плазме крови. Повышение ФВЛЖ, снижение ММЛЖ, показателей диастолической функции миокарда ЛЖ – Ve/Va, IVRT были недостоверными. На фоне базисной терапии у пациентов ХСН с анемией не наблюдается улучшения почечной функции – снижение СКФ на 1,2% ($p<0,01$), отсутствует снижение NYHA класса: у 2 больных ХСН I-II ФК произошло его нарастание.

8. У больных ХСН с анемией с гипозэритропоэтинемией без ДЖ применение комбинированной терапии базисных препаратов с МЭБ способствовало повышению Hb на 9,7% ($p<0,05$) и Ht, 12,4% ($p<0,05$) снижению NTproBNP на 48,4% ($p<0,01$) и в 2 раза ($p<0,001$), ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α в 3,1 раза ($p<0,05$) и ИЛ-6 в 3,2 раза ($p<0,05$), TNF- α в 2,4 раза, креатинина на 23,7% ($p<0,05$) и повышение СКФ на 24,5% ($p<0,01$) и на 14,9% ($p<0,05$). Отмечается регресс ГЛЖ на 23,9% ($p<0,001$), повышение ФВЛЖ на 10,2% и 12,1% ($p<0,05$). Положительная динамика показателей диастолической функции миокарда ЛЖ были недостоверны. Происходит повышение толерантности к физической нагрузке на 24,5% ($p<0,05$) и на 38,3% ($p<0,01$), снижение класса NYHA со II класса на I у 9 пациентов, с IV на III класс у 6 пациентов, с III класса на II у 5 пациентов, а также снижение дозы и числа назначаемых мочегонных препаратов. При этом комбинированная терапия с МЭБ больных ХСН с анемией не сопровождается развитием железодефицитного состояния.

9. У больных ХСН с анемией и ДЖ и нормогиперэритропоэтиемией применение комбинированной терапии базисных препаратов с внутривенным сахаратом железа III (Venoferom) способствовало достоверному повышению уровня Hb на 5,2% ($p<0,05$), плазменного ферритина в 2,1 раза ($p<0,01$) и СТ $>20\%$, снижению уровня ЭПО, достоверному снижению уровня NTproBNP на 27,8% ($p<0,05$), уровня креатинина на 13,1% ($p<0,05$) и СКФ 23,2% ($p<0,05$). Однако данные изменения у пациентов ХСН III-IV ФК были недостоверными за исключением снижения уровня NTproBNP на 23,2% ($p<0,05$). Отмечался недостоверный регресс ГЛЖ, повышение ФВЛЖ и улучшения диастолических показателей ЛЖ. При этом наблюдалось снижение класс NYHA у 2 пациентов, перешедших со II ФК на I ФК и 3 пациентов ХСН III-IV ФК, перешедших из III ФК на II ФК и 1 - из IV ФК на III ФК и снижение дозы мочегонных препаратов.

10. У больных ХСН с анемией с ДЖ и гипозритропоэтиемией, комбинированная терапия базисными препаратами с включением МЭБ и внутривенного железа Venofer способствует достоверному повышению целевого уровня Hb на 8,4% ($p<0,01$), Ht на 15,4% ($p<0,001$), ферритина на 4,2 раза ($p<0,001$), ЭПО в 7,3 раза ($p<0,01$), снижение уровня NTproBNP на 54,2% и 33,0%, ($p<0,001$), ИЛ-6 в 4,6 раза ($p<0,05$). У больных ХСН с анемией на фоне проведенной терапии происходит снижение ГЛЖ – ММЛЖ на 10,6% и 9% ($p<0,05$), повышение ФВЛЖ на 6,7 и 12,2% ($p<0,001$) соответственно. Отсутствует положительная динамика Ve/Va и IVRT. Происходит повышение толерантности к физической нагрузке на 21,6% и на 64,9% ($p<0,001$), снижение класса NYHA у 10 пациентов, перешедших со II ФК на I ФК, у 3 - с III ФК на II ФК, а также дозы и числа мочегонных препаратов.

11. У пациентов ХСН с анемией необходим дифференцированный подход к коррекции анемии в зависимости от уровня в плазме крови ферритина, сатурации трансферрина, эритропоэтина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ХСН с анемией рекомендуется коррекция анемии, вне зависимости от функционального класса болезни. При этом эффект более выражен на ранних этапах ХСН.

2. У больных ХСН с анемией чаще развивается рефрактерная к

базисной терапии сердечная недостаточность. При этом рекомендует-рекомендуется проводить коррекцию анемии дифференцировано в зависимости от уровня в плазме крови ферритина, сатурации трансферрина, эритропоэтина.

3. Больным ХСН с анемией и гипозритропоэтинемией без дефицита железа для коррекции анемического синдрома рекомендуется назначение МЭБ (Мирцера) в дозе 0,60 мкг/кг (50 ЕД) 1 раза в месяц подкожно в зависимости от уровня Hb.

4. Больным ХСН с анемией и с нормальным уровнем эритропоэтина и гиперэритропоэтинемией на фоне дефицита железа для коррекции анемического синдрома рекомендуется назначение внутривенного железа (III) гидроксида сахарозного комплекса в дозе 200 мг (Венофер) внутривенно 2 раза в неделю в течении 5 недель.

5. Больным ХСН с анемией с дефицитом железа и с гипозритропоэтинемией для коррекции анемического синдрома рекомендуется назначение комбинированной терапии МЭБ в дозе 0,60 мкг/кг (50 ЕД) 1 раза в месяц подкожно в зависимости от уровня Hb и внутривенного железа (III) гидроксида сахарозного комплекса в дозе 200 мг (Венофер) внутривенно 2 раза в неделю в течении 5 недель.

Список работ, опубликованный по теме диссертации:

1. Особенности дисфункции миокарда левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом II типа // *Azərbaycan tibb elmi və praktiki səhiyyəsinin müasir nailiyyətləri*, 2006, № 1, s. 260-264 (həmmüə. : Quliyev F.Ə.)

2. Современный подход к лечению больных хронической сердечной недостаточностью // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2006, № 1, s. 14-17 (соавт. : Кулиев Ф.А.)

3. Новые возможности терапии хронической сердечной недостаточности с сахарным диабетом / *Neftçilər xəstəxanasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş Elmi əsərlərinin məzmunəsi*. Bakı, 2006, s. 256-257 (соавт. : Кулиев Ф.А.)

4. Прогностическая роль патологических цитокинов при ХСН/ *Neftçilər xəstəxanasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş Elmi əsərlərinin məzmunəsi*. Bakı, 2006, s. 261-262(соавт. : Кулиев Ф. А.)

5. Вопросы и перспективы лечения хронической сердечной недостаточности // *Sağlamlıq*, 2005, № 6, s. 139-147 (соавт.: Кулиев

Ф.А., Мамедханова Ф.Б.)

6. Новые возможности комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью при сахарном диабете // *Azərbaycan Tibb jurnalı*, 2005, № 3, s. 112-115 (соавт. : Кулиев Ф.А.)

7. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета II типа // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2007, №21-24(соавт.: Кулиев Ф.А.)

8. Патогенетические аспекты диагностики и фармакотерапии больных хронической сердечной недостаточностью // *Биомедицина*, 2008, № 1, s. 7-11 (соавт.: Кулиев Ф.А.)

9. Anaemia and cholesterol, glucoze leveis in patients with chronics systolic heart failure / *European Journal of Heart failure supplements*, 2009, suppl. 2, v. 8, p 1501 (соавт.: Guliyev F.A.)

10. Фактор анемии при хронической сердечной недостаточности // *Биомедицина*, 2009, № 2, s. 7-13

11. Level of NT -pro Brain Natriuretic Peptide and risk of death in patients with chronic heart failure / *European Journal of Heart Failure*, 2010, Suppl., v.9(2), p204

12. Relation to left Bundle Branch Block and levels of N-terminal pro-Brain natriuretic peptide of patients with Chronic Heart Failure / *European Journal of Heart Failure*, 2010, Suppl. , v. 8 (9), p. 257 (соавт.: Guliyev F.A.)

13. Anemia and erithropoetin levels in patients with acute myocardial infarction / *European Journal of Heart Failure* , 2010, Suppl., v. 12, p. 77 (соавт.: Guliyev F.A.)

14. Xroniki ürək çatışmazlığı ilə anemik sindromu olan xəstələrdə bazis terapiyanın böyrəklərin eritropoetin funksiyasına təsiri / *Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 88-ci ildönümünə həsr olunmuş. 2 Bakı Ürək Günləri konfransının toplamı (həmmüəl.: Quliyev F.Ə.)*

15. Роль анемического фактора в терапии хронической сердечной недостаточности // *Sağlamlıq*, 2010, №5, s. 23-29

16. Анемическая сердечная недостаточность // *Azərbaycan tibb jurnalı*, 2011, № 1, s. 174-178

17. Xroniki ürək çatışmazlığı ilə anemiyalı xəstələrin müalicəsinin aktual problemləri // *Sağlamlıq*, 2011, № 2, s. 193-196

18. Роль эритропоэтинстимулирующих средств в лечении больных хронической сердечной недостаточностью с анемией // *Azərbaycan*

tibb jurnalı, 2011, №3, s. 98-102 (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

19. Effect of therapy with metoxipoliethylenglicolepoetin beta erythropoietin in anaemic patients with chronic heart failure by ischemic aethiology / Archives of the Turkish Society of Cardiology, 2011, v. 39 suppl 1, p. 273 (coaut.: Guliyev F.A.)

20. The treatment in patients with chronic heart failure with erythropoietin failure // European Heart Journal, 2012, v. 33 Suppl., p. 934-935

21. Влияние базисной терапии у больных ХСН с анемией на уровень эритропоетина, NTproBNP и патологических цитокинов / Ə. Əliyevin 115 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın məcmuəsi. Bak, 2012, c. 157-165 (soavt.: Kuliiev F.A.)

22. Anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığının terapiyasının aktual problemləri // Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2012, № 1, s. 18-24 (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

23. Effect of therapy with erythropoietin in anaemic patients with chronic heart failure by ischemic aethiology // European Journal of Heart Failure Supplements, 2012, v. 11(1), s. 28 (coaut.: Guliyev F.A.)

24. Xronik ürək çatışmazlığında anemiya: müalicəsində həll olunmayan problemlər / Türk Dünyası Kardioloji Birliyinin VIII Konqresi və Azərbaycan Kardiologiya Cəmiyyətinin I Beynəlxalq Konfransının kitabı. Bakı, 2013, s. 15 (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

25. The role of the level of serum erythropoietin on the patients with anemic heart failure // European Journal of Heart Failure Supplements, 2013, v. 2 (S1), p. 71

26. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-бета в лечении анемии при хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал, 2013, №3(101), с. 74-80 (соавт.: Кулиев Ф.А.)

27. The effect combination therapy of erythropoietin and intravenous iron in patients by chronic heart failure with anemic syndrome // European Heart Journal, 2013, v. 34 Supplement. p. 618-619

28. The effect of methoxypoliethylenglikol-epoietin beta in the patients in chronic heart failure with anemic syndrome / Azərbaycan Ürək və Damar Cərrahiyyəsi Cəmiyyətinin „Bakı Ürək Günləri” 3 beynəlxalq Konqresinin kitabı. Bakı, 2013, s. 66

29. Анемия при хронической сердечной недостаточности: нерешенные проблемы лечения // Word of Medicine and Biology, 2013,

v. 3(39), 13, p. 107-112

30. The role of relation between levels of erythropoietin and pathological cytokine on patients with chronic heart failure with anaemic syndrome // J. Am. Coll Cardiol. , 2013, v. 62(18-s2), C18-C18 (coaut.: Guliyev F.A.)

31. Xroniki ürək çatışmazlığı zamanı eritropoietinin rolu // Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2013, №4, s. 76

32. Эффект применения метоксиполиэтиленгликоль-эпоитина бета при хронической сердечной недостаточности / Российский национальный конгресс кардиологов Кардиология: от науки -к практике материалы конгресса. Санкт Петербург, 2013, с. 218 -219 (соавт.: Кулиев Ф.А.)

33. Xroniki ürək çatışmazlığında dəmirin defisitinin rolu // Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2013, № 4, s. 45-53 (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

34. The therapy in patients by chronic heart failure with anemic syndrome and Normoerythropoietinaemia // European Journal of Heart Failure, 2014, v. 16(Suppl. 2), p. 5-365:152-153 (coaut.: Guliyev F.A.)

35. The effect of methoxy poiethylenglicol-epoietin beta in patiens chronic heart failure with anemic syndrome // Global Heart, 2014, v. 9/1S, e272-273(coaut.: Guliyev F.A.)

36. Association between levels of erythropoietin and pathological cytokines in patients with chronic heart failure and anemia // Journal of Hypertension, 2014, v. 32, e-supplement 1, e687

37. Взаимосвязь между уровнями патологических цитокинов и эритропоэтина у больных хронической сердечной недостаточностью с анемическим синдромом // Вестник Российской Академии Медицинских Наук, 2014, № 1-2, с. 32-37

38. Dəmir defisiti və xroniki ürək çatışmazlığı // Azərbaycan Tibb jurnalı, 2014, № 2, s. 151-160

39. Sitokin aqressiyasının anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrə təsiri / AKC 3 Milli Konqresinin tezisləri. Bakı, 2014 / Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2014, № 2(6), s. 59

40. Anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsində dəmir saxaratinin exokardioqrafik göstəricilərə təsiri / AKC 3 Milli Konqresinin tezisləri. Bakı, 2014 / Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2014, № 2(6), s. 53 (həmmüə.: Quliyev F.Ə., Cahangirov T.Ş.)

41. Anemiyalı xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsinin

effektivliyində NTproBNP-nin rolu // Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2014, № 2(6), s. 23-32 (həmmüəl.: Quliyev F.Ə.)

42. Железодефицит при хронической сердечной недостаточности // Sağlamlıq, 2014, № 3, s. 7-17

43. Levels of N terminal pro brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure and anemia after different methods of treatments // European Journal of Heart Failure Supplements, 2015, v. 17 (Suppl. 1), p. 522 (coaut.: Guliyev F.A.)

44. Cytokines aggression in patients in chronic heart failure with anaemic syndrome // European Journal of Heart Failure Supplements, 2015, v. 7 (Suppl. 1), p. 816.

45. The role of therapy by methoxi polyethylene glycol epoetin beta on left ventricular ejection fraction in patients of chronic heart failure ischemic aethiology withanemic syndrome // European Heart Journal Supplement – Cardiovascular Imaging, 2015, v. 16 (219), p. 1298

46. Dynamics of N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide as a marker and prognostic factors in patients with chronic heart failure and anaemia // International Heart and Vascular Disease Journal, 2015, v. 3 (5), p. 25-31

47. İşemik etiologiyalı xroniki ürək çatışmazlığı olan anemik sindromlu xəstələrin müalicəsinin effektivliyinə nəzarət edilməsində NTproBNP-nin səviyyəsinin diaqnostik marker kimi rolu // Azərbaycan Tibb jurnalı, 2015, № 4, s. 85-91

48. Эритропозетины в лечении анемии при хронической сердечной недостаточности / Ə. Əliyev ad. ADHTİ 80 illiyinə Elmi-Praktiki Konfransın Məcmuəsi. Bakı, 2015, s. 286-300

49. Comparison of the effect of EPO treatment and intravenous iron treatment by patients in chronic heart failure with anemia / European Journal of Heart Failure, 2016, v. 18 (Suppl. 1), p. 217-218 (coaut.: Guliyev F.A.)

50. Xroniki ürək çatışmazlığı və anemik sindromlu xəstələrin qan zərdabında eritropoetin və patoloji sitokinlərin səviyyəsinin rolu // Tibb və elm, 2016, №4 (6), s. 60-70

51. Роль уровня NTproBNP в плазме крови больных хронической сердечной недостаточностью с анемией / Конгресс сердечная недостаточность. Москва, 2016, с. 193

52. Роль уровня NTproBNP как маркера оценки эффективности проводимой терапии больных хронической сердечной

недостаточности ишемической этиологии с анемическим синдромом / Ə. Əliyevin 120 illiyinə həsr olunmuş elmi- praktik konfransın məcmuəsi. Bakı, 2017, s. 164-169 (соавт.: Кулиев Ф.А.)

53. Indexes of the erythropoietin level in the blood plasma of chronic heart failure patients with anemia // Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, 2018, v. 29 (1), p. 11-17

54. Physicians adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey // European Journal of Heart Failure, 2016, v. 5, p. 1-9 (соавт. : Mishel Komajda, I. Mustafayev, F. Guliyev et al.)

55. Коррекция анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью железосодержащим комплексом для внутривенного введения // Казанский медицинский журнал, 2017, № 4, с. 571-576

56. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиология, 2018, №1, с. 25-31.

57. Effect of combination therapy of azilsartan and methoxipoliethylengliol epoietin beta two-year survival of patients CHF with anaemia hospitalized because decompensated heart failure.Heart failure and Word Congress on Acute Heart Failure / Abst.book,Viena,2018,26-29 may, P1099.(соавт.:F.Guliyev)

58. The methods of treatment of anemic syndrome in patients chronic heart failure./6th World Heart Failure Congress.Abst.book,21-24 june 2018,Baku

KƏMALƏ XALİD qızı ZAHİDOVA

XRONİKİ ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞI VƏ ANEMİYA (diaqnostika və müalicənin sualları)

XÜLASƏ

XÜÇ zamanı anemiyanın xəstəliyin gedışinə, aparılan müalicənin effektivliyinə mühüm rolu var. Anemiya ölüm prediktoru kimi göstərmiş və onun diaqnozundan asılı olaraq korreksiyasının üsulları kifayət qədər öyrənilməmişdir. Tədqiqat zamanı XÜÇ olan xəstələrdə anemiyanın səbəbini aşkar etmək üçün, diaqnozunu dəqiqləşdirmək və düzgün medikamentoz terapiya üsulunu tərtib etmək və optillaşdırılmasını qarşıya məqsəd qoymuşuq. Tədqiqat işinə daxil olan NYHA I-IV FS işemik etiologiyalı XÜÇ ilə 208 xəstənin, hansılardan 174-də anemiya qeyd edilirdi, klinik-instrumental müayinələrinin nəticələri daxil edilmişdir. Xəstələrin orta yaşı $60,6 \pm 1,4$ idi. Xəstələr tədqiq edilən müalicə taktikasından asılı olaraq 4 qrupa bölünmüşlər. Bütün xəstələrə müalicədən əvvəl və sonra ümumi klinik müayinələr, laborator müayinələr aparılıb, Hb, Ht göstəriciləri, qan zərdabında dəmir, ferritin, transferrin saturasiyası, eritropoetin, NTproBNP, interleykin -1, -6, TNF-a, kreatinin və böyrəklərin yumaqcıq filtrasiyasının sürəti (YFS) öyrənilmiş, dopplerexokardiografiya üsulu ilə sol mədəcik miokardının sistolik və diastolik funksiyasının parametrləri öyrənilmişdir və 6 dəqiqəlik addım testi (6-DAT) aparılmışdır. Məlum olmuşdur ki, XÜÇ və yanaşı anemiya olan xəstələrdə eritropoetin disfunksiyası mövcuddur-hipo (44,8%) və hipereritropoetinemiya (18,9%). Aparılan tədqiqatlar aşkar etmişdir ki işemik etiologiyalı XÜÇ proqressivləşməsi Hb və Ht göstəricilərinin səviyyəsinin enməsi ilə müşayiət olur. Anemiyasız XÜÇ xəstələri (kontrol qrup) ilə müqayisədə anemiyalı xəstələrdə dəmir defisiti ilə və yaxud onsuz, eritropoetin disfunksiyası ilə, NTproBNP-nin səviyyəsinin artması ilə, sitokin aqressiyası ilə, YFS və 6-DAT azalması ilə, ağır xəstələrdə SMAF azalması və diastolik disfunksiya ilə müşayiət edilir. Aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, XÜÇ-nin birinci sıra əsas bazis preparatlarla müalicəsinin effektivliyi yanaşı anemiyaya görə azalır və yaxud olmur. Dəmir defisiti olmayan və hipereritropoetinemiya ilə XÜÇ ilə olan xəstələrdə anemiyanın korreksiyası metokspolietilenglikol epoetin-β (MEB) vasitəsi ilə bazis terapiya ilə

birgə Hb 9,7% və Ht 12,4% artmışdılar ($p<0,05$), EPO miqdarını 3 dəfə artıb NTproBNP-nin, İL-6, TNF- α müsbət dinamikası, YFS-in 24,5% və 14,9% artmasına, 6-dəqiqəlik addım testinin 25,1 % və 38,3% artmasına, a, SMAF-in 10,2% ($p<0,05$) artmasına səbəb olmuşdur. Dəmir defisiti olan və normo, hipereritropoetinemiyalı XÜÇ ilə olan xəstələrdə anemiyanın korreksiyası vena daxili Venofer ilə müalicə sahəsində Hb 5,2% ($p<0,05$), qan zərdabında ferritinin, transferrinin saturasiyası (TS) artması, NTproBNP-nin, kreatininin azalması ilə müşayiət olmuşdur. Ancaq, SMAF artımı, azalması, SM diastolik funksiyasının parametrlərinin dinamikası qeyri dürust olmuşlar. Dəmir defisiti olan və hipoeitropoetinemiyalı XÜÇ ilə olan xəstələrdə anemiyanın korreksiyası MEB və III dəmir saxararı Venoferi ilə kombinə müalicə Hb 8,4% ($p<0,01$), Ht, eritropoetin səviyyəsinin 5,6 dəfə artmasına, NTproBNP-nin səviyyəsinin, İL-6 azalmasına səbəb olmuşdur. Ancaq, SMAF 12,2% ($p<0,001$) artmışdır, azalmışdır. 6-DAT göstəricilərinə əsasən fiziki yüklənməyə qarşı tolerantlıq 64,9% ($p<0,001$) artmışdır. XÜÇ və yanaşı anemiya ilə olan pasiyentləri MEB və vena daxili III dəmir saxararı ilə müalicə Hb, ferritin, TS və EPO, SMAF-nın müsbət dinamikası ilə müşahidə olunur.

Tədqiqatın nəticələrinə əsasən XÜÇ və yanaşı anemiyası olan xəstələrdə yeni diferensial diaqnostik üsul – müalicə prinsipini qanda ferritin və eritropoetin səviyyəsindən asılı olaraq təyin etmək lazım bilinir.

KAMALA KHALID ZAHIDOVA

CHRONIC HEART FAILURE AND ANAEMIA (diagnosis and treatment questions)

SUMMARY

In CHF, the efficacy of the therapy, comorbid pathology, especially the anemic syndrome, plays a special role. The purpose of this study is, given the impact of anemia on the clinic and the course of chronic heart failure (CHF), based on optimal diagnostic methods, the development of new differentiated methods for treating patients with CHF and anemia, including erythropoietin preparations methoxypolyethylene glycol epoetin beta (MEB), iron in combination with basic therapy. 208 patients with CHF of ischemic aetiology were included in the study, survived. The mean age of patients was $60,6 \pm 1,4$ years. Of these, 174 patients were diagnosed with anemia. As a control group, 34 patients with CHF without anemia were examined. According to the therapeutic tactics with the use of methoxypolyethylene glycol epoetin beta (MEB) at dose of 0,60 mcg/kg (50 units), intravenous iron III hydroxide sucrose complex at a dose of 200 mg (Venofer), all patients, depending on therapeutic tactics, 4 groups. In all patients, the levels of Hb, ferritin, of transferrin saturation (TS), erythropoietin (EPO), NTproBNP, IL-1, IL-6, TNF- α in blood plasma, parameters of systolic and diastolic function of left ventricular (LV) myocardium of methods echocardiography and doppler echocardiography before and after treatment. In patients with CHF with anemia, both normoerythropoietinemia (36.2%) and severe erythropoietin dysfunction are observed: in the form of hypo- (44.8%) and hypererythropoietinemia (18.9%). The study showed that as a result of the negative effect of anemia on the CHF clinic, there is a decrease or absence of the effect of drugs of the baseline: positive dynamics of LVEF, LVMM, parameters of LV diastolic function and test with 6-minute walking test absent. There is no positive dynamics of Hb, Ht, ferritin, TS, EPO, NTproBNP, IL-1, IL-6 and TNF- α levels in blood plasma in patients with NYHA class I-IV CHF with anemia against baseline therapy. There is an increase in LVEF by 10.2% ($p < 0.05$) against the backdrop of MEB monotherapy and by 12.2% ($p < 0.001$) on the background of combined MEB therapy with intravenous

[III] hydroxide sucrose complex .In patients in CHF with anemia and hypoerithropoietinemia without iron deficiency (ID) the increase in EPO and the positive dynamics of Hb and Ht, ferritin, TS, NTproBNP, TNF- α ,IL-6 by 69,1%, were observed during the treatment of basic drugs with the MEB. The 6-minute walk test (6-MWT) significantly increased to 25,1 % and 38,3% and GFR- to 24,5% and 14,9% respectively. In patients in CHF with anemia and hypererithropoietinemia with ID, the level of Hb increased to 5,2% ($p<0,05$),plasma ferritin and TS is significantly increased with IV iron therapy of Venofer. In patients patients in CHF with anemia and hypoerithropoietinemia with ID,use combined therapy with of the MEB and IV iron Venofer. The levels of Hb increase 8,4% ($p<0,01$), Ht, ferritin, TS, EPO, NTproBNP, IL-6 are positive. The indicator of 6-MWT was significantly increased by 21,6% ($p<0,001$) and 64,9% ($p<0,001$), respectively. There is an increase in LVEF by 12.2%. The 6-MWT significantly increased to 64,9 % In patients in CHF with anemia, combined therapy with the appointment of the MEB and IV iron contributes to reliable positive dynamics of Hb, ferritin, TS and EPO, LV myocardium.

In the treatment of patients in CHF with anemia, ia, there is a need for differentiation depending on the levels of such important parameters as plasma ferritin, TS and EPO.

Список сокращений

| | |
|---------------|---|
| АГ | – артериальная гипертензия |
| АД | – артериальное давление |
| АХЗ | – анемия хронических заболеваний |
| БАБ | – бета-блокаторы |
| БРА | – блокаторы рецепторов ангиотензина II |
| ЖДА | – железодефицитная анемия |
| ИАПФ | – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента |
| ИЛ | – интерлейкин |
| КДО | – конечный диастолический объем |
| КСО | – конечный систолический объем |
| ЛЖ | – левый желудочек |
| ЛП | – левое предсердие |
| ММЛЖ | – масса миокарда левого желудочка |
| МО | – минутный объем |
| МЭБ | – метоксиполиэтилен гликол эпоэтин бета |
| ОПСС | – общее периферическое сопротивление сосудов |
| ПЖ | – правый желудочек |
| ПЦ | – противовоспалительные цитокины |
| РААС | – ренин ангиотензин альдостероновая система |
| САС | – симпатико адреналовая система |
| СД | – сахарный диабет |
| СКФ | – скорость клубочковой фильтрации |
| ССЗ | – сердечно сосудистые заболевания |
| СТ | – сатурация трансферрина |
| ТЗСЛЖ | – толщина задней стенки ЛЖ |
| ТМЖП | – толщина межжелудочковой перегородки |
| УО | – ударный объем |
| ФВЛЖ | – фракция выброса левого желудочка |
| ФК | – функциональный класс |
| ФНО- α | – фактор некроза опухоли альфа |
| ХСН | – хроническая сердечная недостаточность |
| ЧСС | – частота сердечных сокращений |
| ЭПО | – эритропоэтин |
| ЭХО | – эхокардиография |
| 6-MWT | – минутный тест с ходьбой |

| | |
|------------|--|
| ESC | – Европейское Общество Кардиологов |
| Hb | – гемоглобин |
| Ht | – гематокрит |
| IVRT | – isovolumic relaxation time (время изоволюмического расслабления) |
| NTproBNP | – N терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида |
| NYHA | – Нью-Йоркская ассоциация сердца |
| Va– А пик | – максимальная скорость позднего диастолического наполнения желудочка |
| Ve – Е пик | – максимальная скорость раннего диастолического наполнения желудочка |
| Ve/Va | – отношение максимальных скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения |

Format 60 x 84 1/16
Sifariş № . Tiraj 200.
Azərbaycan Tibb Universitetinin mətbəəsi

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

KƏMALƏ XALİD qızı ZAHİDOVA

**XRONİKİ ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞI VƏ ANEMİYA
(DİAQNOZ VƏ MÜALİCƏNİN SUALLARI)**

3218.01-Kardiologiya

Tibb üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün dissertasiyanın
AVTOREFERATI

Bakı – 2018