

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

РИНЧАК Петро Іванович

УДК: 616.155.194-06:616.12-
008.46-036.12-036.12]-008.9

**ЕРИТРОПОЕТИН, МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА ТА
ЦИТОКІНИ ПРИ АНЕМІЇ У ХВОРИХ З
ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2010

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті
МОЗ України

Наукові керівники: член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор **Біловол Олександр Миколайович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 та клінічної фармакології;

кандидат медичних наук, доцент **Лісова Марія Аршавірівна**, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут» МОН України, професор кафедри біомедичної електроніки

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Власенко Михайло Антонович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри терапії та нефрології;

доктор медичних наук, професор **Багрій Андрій Едуардович**, Донецький національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри внутрішніх хвороб, загальної практики сімейної медицини факультету післядипломної освіти.

Захист відбудеться «28» травня 2010 р. о 12:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022 м. Харків, пр. Леніна, 4).

Автореферат розісланий _____

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Т.В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Поширеність ХСН в популяції коливається від 2 до 3%, збільшуючись серед людей у віці старше 75 років, 50% пацієнтів гинуть на протязі 4 років від моменту виникнення ХСН, 40% хворих, госпіталізованих із приводу СН, гинуть або повторно надходять до стаціонару впродовж року. ІХС є причиною ураження міокарду і розвитку СН більш ніж у 70% пацієнтів (Малая Л.Т., 2002). Останніми роками широко обговорюється анемія як одна з проявів ХСН (Арутюнов Г.П., 2003; Ватулин Н.Т., 2004), за даними багатоцентрових і окремих клінічних досліджень частота анемії у хворих ХСН коливається від 10 до 55% (Преображенский Д.В., 2007; Anand I., 2004; Kosiborod M., 2005). Анемія може погіршувати патофізіологію ХСН несприятливими ефектами, впливаючи на функцію міокарду, периферичну мікроциркуляцію, активуючи нейрогуморальні системи, погіршуючи функцію нирок. Анемія є незалежним чинником погіршення прогнозу при СН – збільшує клінічну вираженість СН, підвищує число повторних госпіталізацій, збільшує смертність (Дядык А.И., 2005). Цими обставинами виправданий інтерес до проблеми анемії у хворих ХСН, і якщо епідеміологічні характеристики анемії при ХСН досить висвітлені в літературі, то в розумінні її патогенезу і способів корекції багато невирішених або спірних питань.

За останні роки підтверджена "цитокінова" модель ХСН як в окремих клінічних роботах, так і в багатоцентрових рандомізованих дослідженнях. Встановлений тісний кореляційний зв'язок рівня ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 з тяжкістю клінічних проявів ХСН, активацією нейрогуморальних систем, показниками патологічного ремоделювання міокарду, зниження толерантності до фізичного навантаження, кахексією. Представлено важливе прогностичне значення ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, що дозволяє визначити подальший перебіг ХСН (Ковалева О.Н., 2007; Волков В.И., 2002). Механізми реалізації гемодинамічного і клінічного впливу прозапальних цитокінів при ХСН складаються з негативної інотропної дії, ремоделювання серця (дилатація порожнин і гіпертрофія кардіоміоцитів), порушення ендотелій-залежної дилатації артерій, посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів і клітин периферичної мускулатури, також прозапальні цитокіни чинять негативний вплив на основні етапи еритропоезу, будучи причиною цитокініндукованої анемії хронічного захворювання, а також беручи участь в патогенезі істинної ЗДА. Проте участь цитокінів в розвитку анемічного синдрому при ХСН не знайшло належного віддзеркалення в літературі.

Недостатньо вивчені патогенетична структура анемії при ХСН, порушення метаболізму, феритину та імуномедіаторів (ФНП- α , ІЛ-1 β) в регуляції гемопоезу у хворих ХСН з анемією. Спірними є дані про роль еритропоетину при анемії внаслідок ХСН – є зведення про зниження показників еритропоезу (Ezekowitz J.A., 2003; Silverberg D.S., 2001), проте останніми роками частіше з'являються повідомлення про збільшення рівня еритропоетину в крові у хворих з анемією на фоні ХСН (Макарова Н.А., 2009; Терещенко С.Н., 2004).

Спірним являється питання лікування анемії при ХСН. У більшості досліджень, що стосуються корекції анемії, доведений позитивний вплив препаратів еритропоетину або його поєднання із залізом на гемопоез,

кардіогемодинаміку, якість життя, толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів ХСН з анемією. Проте є повідомлення про однакову ефективність еритропоєтину і препаратів заліза, або про можливість використання тільки феротерапії при лікуванні анемії у хворих з ХСН.

Таким чином, актуальним є вивчення патогенетичної структури анемії при ХСН; порушення метаболізму заліза, феритину та еритропоєтину, дослідження зв'язку цих показників з маркерами імунозапального процесу (ФНП- α , ІЛ-1), стану між показниками гемопоезу і станом кардіогемодинаміки, толерантності до фізичного навантаження, якістю життя, оптимізації феротерапії у пацієнтів ХСН з анемією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету "Роль клітинних імунозапальних і нейрогуморальних механізмів хронічної серцевої недостатності в реалізації ефектів нейромодуючої терапії" (номер державної реєстрації 0105U002753). Здобувачем виконаний аналіз джерел літератури, набір хворих, статистична обробка даних.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики і лікування анемії внаслідок ХСН коронарогенного генезу шляхом дослідження показників еритропоезу (еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, колірного показника, MCV, MCH, MCHC), ролі метаболізму заліза (сироваткового заліза, феритину, еритропоєтину), маркерів імунозапалення (ФНП- α , ІЛ-1 β), кардіогемодинаміки в патогенезі анемії у хворих ХСН, оптимізація терапевтичного ефекту ферротерапії при її поєднанні з кверцетином.

Для реалізації поставленої мети вирішувалися наступні **задачі:**

1. Вивчити поширеність анемії у госпіталізованих хворих ХСН коронарогенного генезу, визначити частоту чинників ризику, коморбідного фону, що має відношення до генезу анемії, зустрічається анемічного синдрому внаслідок ХСН.
2. Провести дослідження показників гемопоезу (гемоглобін, гематокрит, КП, MCV, MCH, MCHC), метаболізму заліза (сироваткового заліза, феритину, еритропоєтину), імуномедіаторів (ФНП- α , ІЛ-1 β) у хворих ХСН з анемією залежно від функціонального класу ХСН.
3. Визначити рівні показників гемопоезу (гемоглобін, гематокрит, КП, MCV, MCH, MCHC), метаболізму заліза (сироваткового заліза, феритину, еритропоєтину), цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β) у хворих ХСН з анемією залежно від міри тяжкості анемії.
4. Вивчити клінічний статус, показників кардіогемодинаміки, толерантності до фізичного навантаження, якості життя у пацієнтів ХСН з анемією залежно від функціонального класу ХСН і ступеня тяжкості анемії.
5. Оптимізувати терапію анемії у хворих ХСН шляхом комбінації препаратів заліза з кверцетином.

Об'єкт дослідження: анемія на тлі хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу.

Предмет дослідження: стан еритропоезу, імунозапальних механізмів, структурно-функціональних показників міокарду при анемії внаслідок ХСН, толерантності до фізичного навантаження, якості життя, їх терапевтична корекція.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні: імуноферментні методи визначення рівнів феритину, еритропоетину, ФНП- α і інтерлейкіну-1 β ; визначення сироваткового заліза колориметричним методом, аналіз гемограми, статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. При аналізі поширеності анемії при ХСН після виключення коморбідних захворювань, що потенційно індукують анемію, встановлено, що анемія внаслідок ХСН спостерігалася у 23,9% хворих ХСН ішемічного генезу.

Показано, що з наростанням ступеня тяжкості як ХСН, так і анемії зниження рівня сироваткового заліза поєднується у початкових стадіях з переважанням нормохромії і нормоцитоза, характерних для АХЗ, в пізніших стадіях збільшується питома вага мікроанізоцитозу і гіпохромії, що свідчать про поєднання АХЗ з істинним дефіцитом заліза.

Виявлено, що рівень негативних факторів регулювання гемопоезу – ФНП- α , ІЛ-1 β у хворих ХСН з анемією перевищують такі у пацієнтів з аналогічними ФК ХСН, але без анемії, що вказує на роль імуномедіаторів в патогенезі анемії при ХСН і існування «порочного круга» між експресією цитокінів, важкістю анемії і вираженістю клінічних симптомів ХСН.

При дослідженні рівнів феритину і еритропоетину залежно від ФК ХСН і ступеня тяжкості анемії вдалося встановити збільшення показника еритропоетину у міру наростання тяжкості як ХСН, так і анемічного синдрому, тоді як значення сироваткового феритину, істотно перевищуючи норму, не мінялися при наростанні клінічних симптомів.

При лікуванні анемії у хворих ХСН разом із стандартною терапією ХСН вперше використані препарати заліза в комбінації з антиоксидантом, інгібітором 5-ліпоксігенази кверцетином, що дозволило поліпшити динаміку еритропоетичних, імунозапальних, морфофункціональних показників, толерантності до фізичного навантаження, якості життя в порівнянні з хворими, що отримували тільки феротерапію.

Наукова новизна підтверджена декларативним патентом України № 37548 від 25.11.2008 (МПК G01N 33/00) "Спосіб діагностики ступеня тяжкості хронічної серцевої недостатності у хворих анемією". Кравчун П. Г., Ринчак П. І., Лапшина Л. А.

Практичне значення одержаних результатів. Аналіз показників гемограми, MCV, MCH, MCHC, феритину, еритропоетину залежно від ФК ХСН, ступеня тяжкості анемії дозволяє визначити в структурі анемічного синдрому при ХСН переважання залізоперерозподільчій анемії (АХЗ), меншу частоту ЗДА, що слід враховувати при призначенні терапії.

Збільшення рівня еритропоетину у хворих ХСН з анемією, наростаюче за мірою прогресування як ХСН, так і ступеня тяжкості анемії, визначається як

еритропоетинрезистентність, яка підтверджує неповноцінний еритропоез і необхідність його терапевтичної корекції.

Надлишкова експресія ФНП- α , ІЛ-1 β при ХСН з анемією порівняно з ХСН без анемії, а також кореляційні зв'язки між цитокінами, гемоглобіном, сироватковим залізом, феритином, еритропоетином підтверджують доцільність визначення рівнів медіаторів запалення для оцінки ступеня тяжкості стану хворих.

Разом з терапією основного захворювання і симптомів серцевої недостатності при лікуванні анемії у хворих ХСН обґрунтована ефективність препаратів заліза в комбінації з антиоксидантом кверцетином.

Результати роботи впроваджені в роботу кардіологічних і терапевтичних відділень клінічних багатопрофільних лікарень м. Харкова №27, №17, ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої" АМН України, інституту медичної радіології, а також в лекційний курс і практичні заняття кафедри внутрішньої медицини №2, клінічній імунології та алергології ХНМУ.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем визначені цілі і завдання дослідження. Проведений статистичний аналіз групи хворих з ХСН ішемічного генезу. Виконаний підбір тематичних хворих, розподіл їх на групи. Самостійно проведено клінічне обстеження хворих, забезпечені лабораторні і інструментальні дослідження, лікування і контроль ефективності терапії. Автором здійснена статистична обробка даних і їх аналіз, сформульовані положення, висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації докладалися і обговорювалися на наступних науково-практичних конференціях: Науково-практична конференція, присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 11.01.2008 р.). Науково-практична конференція "Внесок молодих вчених у розвиток медичної науки і практики" (Харків, 30.10.2008 р.). Науково-практична конференція, присвячена 90-річчю з дня народження акад. Л.Т. Малої (Харків, 13.01.2009 р.).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 13 наукових праць. З них: 4 статті у фахових журналах (2 з яких – в моноавторстві), рекомендованих ВАК України; 1 деклараційний патент України на винахід; 8 тез у матеріалах наукових форумів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 153 сторінках друкованого машинописного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, п'ятих розділів результатів власних досліджень, їх аналізу та узагальнення, висновків, рекомендацій щодо практичного використання отриманих результатів. Перелік використаних джерел містить 269 найменування, 199 з яких – іноземні. Дисертація ілюстрована 12 таблицями та 9 малюнками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Анемією вважали зниження гемоглобіну у венозній крові: для чоловіків менше 130 г/л, для жінок – менше 120

г/л.

На першому етапі дослідження була вивчена поширеність анемії у госпіталізованих хворих ХСН.

З цією метою проведений аналіз 612 історій хвороби пацієнтів ХСН на тлі ІХС, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні міської клінічної лікарні № 27 м. Харкова протягом 2006 року. До дослідження не включалися хворі з гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарду, онкологічними захворюваннями і діагностованими в стаціонарі гострими кровотечами. З числа обстежених було 286 чоловіків (середній вік $58,6 \pm 4,6$ роки) і 326 жінок (середній вік $67 \pm 5,1$ років). Тривалість анамнезу хворих ХСН на тлі ІХС склала $8,4 \pm 2,3$ року, з них 24,5% хворих перенесли гострий інфаркт міокарду, у 54% хворих діагностована гіпертонічна хвороба, у 18,5% – цукровий діабет, різні порушення ритму і провідності спостерігалися у 27,4% обстежених. ХСН II ФК була діагностована у 348 (71,6%) хворих, III ФК – у 105 (21,6%), IV ФК – у 33 (6,8%) пацієнтів (NYHA).

Хворим були виконані стандартні методи обстеження: клінічний аналіз крові, визначення гематокриту, клінічний аналіз сечі, рівень глюкози крові, ліпідограма, коагулограма, концентрація загального білірубину і його фракцій, АсТ, АлТ, сечовини і креатиніну сироватки крові, швидкість клубочкової фільтрації (Cockcroft-Gault), електрокардіографія, рентген-дослідження органів грудної клітки, ехокардіографія, УЗД печінки і нирок, при необхідності виконувалася фіброгастроуденоскопія.

Анемія спостерігалася у 262 з 612 хворих ХСН на фоні ІХС, що склало 42,8%, від усіх обстежених хворих. У хворих ХСН з анемією супутня патологія у вигляді хронічних хвороб нирок (ХХН) діагностована в 68 випадках (хронічний пієлонефрит – у 52 хворих (19,8%), сечокам'яна хвороба – у 14 хворих (5,3%), кісти нирок – у 4 (1,5%)), хронічна ниркова недостатність на фоні ХХН спостерігалася у 16 (6,1%). Патологія шлунково-кишкового тракту визначалася у 54 хворих (хронічні гастрити і гастродуоденіти – 38 випадків (14,5%), виразкова хвороба – 16 випадків (6,1%), хронічні гепатити – 4 випадки (1,5%)). У 12 пацієнтів (4,6%) мало місце раніше проопероване онкологічне захворювання. Інші 146 хворих, які склали 55,7%, від усіх пацієнтів з ХСН (II – IV ФК по NYHA) і анемією, не мали супутньої патології (23,9% до загального числа хворих ХСН ішемічної етіології), що дозволило вважати головним чинником анемії у цієї групи хворих порушення еритропоезу внаслідок патогенетичних механізмів хронічної серцевої недостатності. Спостерігалися гендерні відмінності поширеності анемії: серед хворих з анемією внаслідок ХСН було 93 (63,7%) жінок і 53 (36,3%) чоловіків, тобто анемія при ХСН у жінок зустрічалася майже в 2 рази частіше, ніж у чоловіків. Аналогічні дані приведені в більшості публікацій, присвячених анемічному синдрому при ХСН. При ХСН з анемією переважали пацієнти старших вікових груп: серед хворих ХСН з анемією у віці до 60 років знаходилося 74 (28,2%) хворих, від 61 року до 74 років – 87 (33,2%), у віці 75 років і старше – 101 (38,6%) пацієнтів. Негативний зв'язок між рівнем гемоглобіну і віком у хворих з ХСН встановлений рядом досліджень. Залежно від ФК ХСН хворі ХСН, що мають низькі показники гемоглобіну, розподілялися таким чином:

II ФК діагностований у 102 хворих (69,9%), III ФК – у 30 (20,5%), IV ФК – у 14 (9,6%) пацієнтів. Звертало увагу достовірне зниження рівня гемоглобіну по мірі прогресування ХСН, яке супроводжувалося виразним зниженням кольорового показника і трансформацією анемії переважно нормохромної в гіпохромну, до нормоцитарної додавалися ознаки мікроанізоцитозу. Серед хворих з анемією внаслідок ХСН анемія легкого ступеня (гемоглобін > 90 г/л) спостерігалася у 108 пацієнтів (73,9%), середнього ступеня тяжкості (гемоглобін від 70 г/л до 90 г/л) у 23 хворих (15,8%), і анемія важкого ступеня (гемоглобін < 70 г/л) у 15 хворих (10,3%).

Звертало увагу достовірне зниження гематокриту, рівень якого у пацієнтів ХСН з анемією знижувався внаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові і гемодилуції, виразне зниження кількості лімфоцитів при IV ФК ХСН, що у поєднанні з анемією вказує на системну депресію гемопоезу і ішемічну дисфункцію кісткового мозку. Невирогідне наростання рівня креатиніну і зниження швидкості клубочкової фільтрації за мірою прогресування ХСН з анемією свідчить про тенденцію до порушення функції нирок.

Таким чином, анемія діагностована у 42,8% госпіталізованих хворих з ХСН, проте після виключення супутньої патології, що сприяла виникненню анемії, частота анемії внаслідок власне ХСН склала 23,9%, переважаючою була анемія легкого 73,9% і середнього 15,8% ступеня тяжкості. Анемічний синдром при ХСН у жінок зустрічався в 2 рази частіше ніж у чоловіків, поширеність анемії асоціювалася з віком, міра тяжкості – з ФК ХСН.

Наступний етап дослідження був присвячений аналізу патогенетичної структури анемії при ХСН, зв'язки показників еритропоезу, імуномедіаторів з кардіогемодинамікою, якістю життя, толерантністю до фізичного навантаження та оптимізації методів медикаментозної корекції анемії при ХСН. Обстежено 120 хворих ХСН з анемією, що розвинулася на тлі ішемічної хвороби серця. До обстеження не залучалися хворі з гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарду, захворюваннями, які могли стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, хронічною хворобою нирок, онкологічними захворюваннями, з діагностованими напередодні госпіталізації або в стаціонарі кровотечами. З числа обстежених були 53 (44,1%) чоловіки і 67 жінок (55,9%), середній вік яких склав $66,7 \pm 15,7$ років. ХСН II ФК діагностована у 49 пацієнтів, III ФК – у 42 і IV ФК у 29 хворих (NYHA).

Тривалість анамнезу ХСН на тлі ІХС коливалася від 3 до 18 років, в середньому склавши 11,7 років, 45 хворих (37,5%) раніше перенесли гострий інфаркт міокарду, який у 3-х пацієнтів (6,67%) ускладнився хронічною аневризмою серця. Гіпертонічна хвороба спостерігалася у 76 (64,17%) обстежених. Стабільна стенокардія II – III ФК була діагностована у 53 (44,17%) хворих. Фібриляція передсердь спостерігалася у 31 (25,83%) хворого (постійна форма у 19 (15,83%) пацієнтів, персистуюча у 12 (10,12%) хворих). 19 (15,83%) хворих страждали на цукровий діабет. Контрольну групу склали 14 хворих на ішемічну хворобу серця з ХСН I – II ФК без ознак анемії.

Хворим були виконані клініко-лабораторні та клініко-функціональні методи обстеження, відповідні рекомендаціям в стандартах діагностики ХСН.

При аналізі гемограми визначалися показники кількості еритроцитів, рівнів гемоглобіну, гематокриту, колірного показника, MCV, MCH, MCHC. Стан кардіогемодинаміки вивчався методом двомірної ехокардіографії на апараті "Радмир М" (TN628A) з визначенням наступних показників: КДР, КДО, КСР, КСО, ФВ. Оцінка функціонального стану серцево-судинної системи проводилася за допомогою тіста 6-хвилинної ходьби, якості життя – опитувача Міннесоти якості життя хворих хронічною серцевою недостатністю (MLHFQ), клінічного стану за шкалою оцінки клінічного стану (ШОКС).

Визначення концентрації заліза в сироватці крові проводилося з використанням тіста "Залізо Хромазуrol В СР Моно" ("Біофарма", Київ) колориметричним методом на фотометрі медичному аналітичному "Мефан 8001". Імуноферментними методами визначали концентрацію феритину в сироватці крові з використанням набору реагентів "ИФА-ферритин" (ЗАТ Алкор Біо, Санкт-Петербург), еритропоетину, ФНП- α , інтерлейкіна-1 β з використанням наборів реагентів "ProCon EPO-HS", "ProCon TNF alpha" і "ProCon IL-1 β " (ТОВ "Протеиновый контур", Санкт-Петербург). Імуноферментний аналіз проводився на приладі "Stat Fax 303 Plus".

Контроль динаміки терапії, що проводиться, проводився через 20 – 30 днів за клінічними, біохімічними, ехокардіографіям даними.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету статистичних програм "MathCAD" і "Microsoft Excel". Дані представлені у вигляді середніх величин, стандартного відхилення. Статистична значущість різних середніх визначена за критерієм Фішера.

Результати дослідження та їх аналіз. Анемія спостерігалася у 262 з 612 хворих ХСН на фоні ІХС, що склало 42,8%, від усіх обстежених хворих. У хворих ХСН з анемією супутня патологія у вигляді хронічних хвороб нирок (ХХН) діагностована в 68 випадках (хронічний пієлонефрит – у 52 хворих (19,8%), сечокам'яна хвороба – у 14 хворих (5,3%), кісти нирок – у 4 (1,5%)), хронічна ниркова недостатність на фоні ХХН спостерігалася у 16 (6,1%). Патологія шлунково-кишкового тракту визначалася у 54 хворих (хронічні гастрити і гастродуоденіти – 38 випадків (14,5%), виразкова хвороба - 16 випадків (6,1%), хронічні гепатити – 4 випадки (1,5%)). У 12 пацієнтів (4,6%) мало місце раніше проопероване онкологічне захворювання. Інші 146 хворих, які склали 55,7%, від усіх пацієнтів з ХСН (II – IV ФК по NYHA) і анемією, не мали супутньої патології (23,9% до загального числа хворих ХСН ішемічної етіології), що дозволило вважати головною причиною анемії у цієї групи хворих порушення еритропоезу внаслідок патогенетичних механізмів хронічної серцевої недостатності. Спостерігалися гендерні відмінності поширеності анемії: серед хворих з анемією внаслідок ХСН було 93 (63,7%) жінок і 53 (36,3%) чоловіків, тобто анемія при ХСН у жінок зустрічалася майже в 2 рази частіше, ніж у чоловіків. Аналогічні дані приведені в більшості публікацій, присвячених анемічному синдрому при ХСН. При ХСН з анемією переважали пацієнти старших вікових груп: серед хворих ХСН з анемією у віці до 60 років знаходилося 74 (28,2%) хворих, від 61 року до 74 років – 87 (33,2%), у віці 75 років і старше – 101 (38,6%) пацієнтів. Негативний зв'язок між рівнем гемоглобіну і віком у хворих з ХСН встановлений

рядом досліджень. Залежно від ФК ХСН хворі ХСН, що мають низькі показники гемоглобіну, розподілялися таким чином: II ФК діагностований у 102 хворих (69,9%), III ФК – у 30 (20,5%), IV ФК – у 14 (9,6%) пацієнтів. Звертало увагу достовірне зниження рівня гемоглобіну у міру того, що обважнює ХСН, яке супроводжувалося достовірним зниженням кольорового показника і трансформацією анемії переважно нормохромної в гіпохромну, до нормоцитарної додавалися ознаки мікроанізоцитозу. Серед хворих з анемією внаслідок ХСН анемія легкої міри (гемоглобін > 90 г/л) спостерігалася у 108 пацієнтів (73,9%), середній мірі тяжкості (гемоглобін від 70 г/л до 90 г/л) у 23 хворих (15,8%), і анемія важкої міри (гемоглобін < 70 г/л) у 15 хворих (10,3%).

Звертало увагу виражене зниження гематокриту, рівень якого у пацієнтів ХСН з анемією знижувався внаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові і гемодилуції, достовірне зниження кількості лімфоцитів при IV ФК ХСН, що у поєднанні з анемією вказує на системну депресію гемопоезу і ішемічну дисфункцію кісткового мозку. Недостовірне наростання рівня креатиніну і зниження швидкості клубочкової фільтрації по мірі прогресу ХСН з анемією свідчить про тенденцію до порушення функції нирок.

Наступний етап дослідження був присвячений аналізу патогенетичної структури анемії при ХСН, зв'язки показників еритропоезу, імуномедіаторів з кардіогемодинамікою, якістю життя, толерантністю до фізичного навантаження і оптимізації методів медикаментозної корекції анемії при ХСН.

Аналіз результатів дослідження еритропоезу, цитокінів, клініко-функціональних показників у хворих ХСН з анемією залежно від функціонального класу ХСН показав, що за мірою прогресування ХСН спостерігалася зниження рівня гемоглобіну, які відрізнялися про контролю при II ФК ХСН ($p < 0,05$), III ФК ХСН ($p < 0,01$), IV ФК ХСН ($p < 0,01$), кількість еритроцитів (III ФК $p < 0,05$, IV ФК $p < 0,01$), гематокриту (III ФК ХСН $p < 0,05$, IV ФК $p < 0,01$), сироваткового заліза (II ФК $p < 0,05$, III ФК $p < 0,01$, IV ФК $p < 0,01$), збільшення рівня феритину (II ФК $p < 0,01$, III ФК $p < 0,01$, IV ФК $p < 0,05$), збільшення еритропоетину (II ФК $p < 0,05$, III ФК $p < 0,05$, IV ФК $p < 0,01$).

Можна виділити наступні причини зниження рівня сироваткового заліза у хворих з ХСН: істинний дефіцит заліза внаслідок венозного застою в шлунково-кишковому тракті і мальабсорбції, неповноцінного живлення, кахексії, втрати заліза при прийомі ацетилсаліцилової кислоти. З іншого боку, важливе значення при ХСН має перерозподільчий дефіцит заліза, пов'язаний з індукованою цитокінами анемією хронічного захворювання.

Визначення рівня феритину має важливе значення в диференціальній діагностиці АХЗ і ЗДА. Так, для АХЗ характерно помірне зниження сироваткового заліза, підвищений рівень сироваткового феритину, нормохромія і нормоцитоз, для ЗДА – гіпохромія, мікроцитоз, зниження рівнів заліза і феритину, поєднання АХЗ і ЗДА проявляється зниженням рівня заліза, низьким або нормальним рівнем феритину, гіпохромією, мікроцитозом і нормоцитозом.

Відповідно до вказаних критеріїв при II ФК ХСН АХЗ була діагностована у 72% хворих, ЗДА у 20%, їх поєднання – у 8% пацієнтів. У пацієнтів ХСН III ФК АХЗ діагностована у 43% хворих, ЗДА – у 27%, їх поєднання – у 30% хворих; при

IV ФК ХСН у більшості обстежених (88%) мало місце поєднання АХЗ і ЗДА.

Зворотна кореляція між рівнями еритропоетину і гемоглобіну ($r=-0,516$, $p<0,01$) свідчить про розвиток резистентності до еритропоетину. Найбільш поширена думка про головний фактор порушення синтезу еритропоетину – ренальну дисфункцію. Дійсно, одночасно із збільшенням функціонального класу ХСН погіршувалися показники функції нирок, на це вказує наростання рівня креатиніну сироватки крові і зниження ШКФ, відмінності достовірні при порівнянні групи хворих з ХСН II ($p < 0,05$) і ХСН IV ФК ($p < 0,01$). Проте звертає увагу невідповідність між значним збільшенням рівня еритропоетину і таким, що не виходить за межі загальноприйнятих норм зниженням функції нирок. Цей факт демонструє, що причиною збільшення рівня еритропоетину при ХСН є не стільки порушення функції нирок, скільки механізми, пов'язані з власне патогенезом ХСН.

Аналіз показників гемодинаміки у хворих ХСН з анемією порівняно з пацієнтами ХСН без анемії включаючи наступні показники: ЧСС, КДД, КДО, КСД, КСО, ММЛШ, ФВ, тест 6-хвилинної ходьби, якості життя хворих ХСН.

Отримані результати вказують, що анемія при III - IV ФК ХСН пов'язана з більш важкими порушеннями кардіогемодинаміки, функціонального стану серцево-судинної системи, ніж у пацієнтів ХСН без анемії з аналогічною вираженістю клінічних симптомів.

Наступний етап роботи був присвячений дослідженню порушень еритропоезу, цитокіногенезу, кардіогемодинаміки, толерантності до фізичного навантаження і якості життя у хворих ХСН залежно від міри тяжкості анемії.

Зниження рівня гемоглобіну, відповідне мірі тяжкості анемії, було зв'язане із зменшенням кількості еритроцитів, рівнів гематокриту, кольорового показника, які при анемії середньої і важкої міри достовірно відрізнялися від контролю. Кількість еритроцитів при анемії середньої міри тяжкості в порівнянні з контролем зменшилася на 9,14%, при важкій анемії на 20,5%, рівень гемоглобіну на 35,2% і 49,8%, гематокриту на 12,9% і 26,4% відповідно. Показники колірності анемії (КП, МСН, МСНС) при легкій і середній її мірі вказували на нормохромний характер, при важкій мірі достовірно наростала гіпохромія.

Наростання гіпохромії і мікроанізоцитозу із збільшенням міри тяжкості анемії цілком закономірно, оскільки навіть при АХЗ в 1/3 випадків визначається гіпохромія і мікроцитоз, що відбиває, що прогрес АХЗ асоціюється з істинним дефіцитом заліза. Так, при легкій мірі анемії рівень сироваткового заліза зменшився на 36%, при середній тяжкості на 54,5, у хворих ХСН з важкою анемією на 69,2% в порівнянні з контролем.

У хворих ХСН при легкій, середній і важкій мірі анемії рівень феритину достовірно перевищував норму, на 122,6%, 80,6%, 70,3% відповідно.

Звертає увагу достовірне зниження рівня феритину при важкій мірі анемії в порівнянні з анемією легкої міри ($p<0,05$). Крім того, у хворих ХСН з важкою мірою анемії разом зі зниженням рівня заліза і високим в порівнянні з контролем, але пониженим по відношенню до легкої анемії, феритином визначені гіпохромія і мікроцитоз, які вказують на наростання істинного дефіциту заліза в структурі анемії.

Аналіз отриманих даних показав збільшення рівня еритропоєтину при ХСН з анемією, яке було значним у пацієнтів з легкою мірою анемії з наступним пропорційним наростанням при середній і важкій її мірі (на 92,5%, 240,6% і 301,3% відповідно, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Проведення кореляційного аналізу показало негативний зв'язок між ФНП- α і гемоглобіном (-0,724), гематокритом (-0,524), рівнем сироваткового заліза (-0,658); рівня ІЛ-1 β – з гемоглобіном (-0,737), гематокритом (-0,548), сироватковим залізом (-0,636), що підтверджує участь цих цитокінів як негативних учасників еритропоєзу в патогенезі анемії у хворих ХСН. У роботах А. Volger et al, А. Deswal у хворих з важкою ХСН продемонстрований тісний зв'язок між ФНП- α , рецепторами ФНП-1 і ФНП-2, іншими цитокінами з рівнем гемоглобіну, що підтверджує значення активації імунзапальних процесів при анемії у пацієнтів з ХСН.

Отримані нами результати показали, що у хворих ХСН з анемією визначалися вищі значення ФНП- α , ІЛ-1 β , чим у пацієнтів ХСН ішемічного генезу без анемії. Можна вважати, що надлишкова експресія цитокінів, обумовлена ХСН, по аналогії з іншими цитокін-індукованими анеміями впливає на депонування заліза в макрофагах, феритин, вироблення і реалізацію дії еритропоєтину, що у результаті індукує розвиток АХЗ, у хворих з ХСН.

Крім того, істинний дефіцит заліза, що виникає при ХСН в результаті порушення всмоктування заліза, мікрокровотеч також призводить до надлишкової активації ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6. Гіперекспресія імуномедіаторів раніше була показана при ЗДА іншого генезу. Сумація тканинної гіпоксії, обумовленою ХСН і доповненою анемією, сприяють посиленню цитокіногенезу. В результаті утворюється порочний круг – цитокіни, утворені при ХСН, виступають як чинники ініціації анемії, а тканинна анемічна гіпоксія служить індуктором додаткової експресії цитокінів.

Позитивні виражені кореляційні зв'язки між ФНО- α і феритином (0,725), еритропоєтином (0,784), ІЛ-1 β з феритином (0,733) і еритропоєтином (0,768) вказують на участь цитокінів в механізмах цих ключових позицій порушення метаболізму заліза і інгібування еритропоєзу при анемії у хворих ХСН.

Цитокініндукованим впливом на обмін феритину різноманітні, кінцевим результатом є порушення вивільнення заліза з феритину, характерні для АХЗ, у тому числі – анемії при ХСН.

Збільшення циркулюючого еритропоєтину при ХСН з анемією можна розглядати як компенсаторно-приспосовну реакцію у відповідь на гіпоксію, в якій беруть участь як гемопоетичні властивості еритропоєтину, так і плейотропні, незалежні від впливу на еритропез: протизапальні, антиапоптозні, а також кардіопротекторні, нефропротекторні, нейропротекторні якості.

При ХСН з анемією високий рівень ФНО- α , ІЛ-1 β робить недоступним гемопоетичні чинники для клітин-попередників, в результаті розвивається еритропоєтинрезистентність, яка характеризується пригнобленням еритроїдного паростка кровообігу при високому рівні ЕПО в сироватці крові.

Таким чином, цитокінова активація виконує бінарну роль в патогенезі анемії у хворих ХСН ішемічного генезу, поєднуючи негативні впливи на

структуру і функцію міокарду, метаболізм периферичних тканин з інгібуванням еритропоезу і взаємопотенціюванням цих негативних ефектів.

Наростання анемії у хворих ХСН асоціювалося з прогресом гіпертрофії лівого шлуночка, зниженням іотропної функції міокарду, збільшенням розмірів і об'ємів порожнини лівого шлуночка, погіршенням функціонального статусу і якості життя, що, поза сумнівом, є результируючою основного захворювання і анемічного синдрому.

Враховуючи, що в структурі анемічного синдрому при ХСН має місце поєднання ЗДА і АХЗ, в справжньому дослідженні разом з препаратами заліза і з метою можливого потенціювання їх ефекту був використаний антиоксидант кверцетин, що має широкий спектр кардіопротекторних і імуномодулюючих властивостей.

Хворі отримували необхідну для лікування ХСН терапію – інгібітори АПФ і АРА II, бета-адреноблокатори, діуретики, серцеві глікозиди, нітрати, статини, антиагреганти, метаболічну терапію, по додаткових показаннях – антиаритмічні засоби. Хворі з анемією легкого і середнього ступеня тяжкості отримували препарат ранферон-12 в капсулах, що містить залоза фумарат 305 мг., кислоту фолієву 75 міліграм, цианокобаламін 5 мг., кислоту аскорбінову 75 міліграм, хворі з анемією важкої міри отримували препарати заліза внутрішньовенно (феррум лек, що містить заліза сахарат 100 міліграм.). Підбір дози здійснювався з розрахунку 5 – 7 міліграм/кг/добу. елементарного заліза. Частина пацієнтів ХСН з анемією окрім стандартної терапії і феротерапії отримували антиоксидант і кардіопротектор кверцетин (корвитин 0,5 в/в краплинно на 50 мл 0,9% розчину натрію хлориду – 1 раз на добу (10 днів), потім в гранулах по 2 грами всередину двічі в добу на протязі 20 – 30 днів).

Виділено дві групи хворих ХСН з анемією, перша отримувала стандартну терапію і препарати заліза (I група), другій групі додатково призначався кверцетин (II група). По демографічних, клінічних, біохімічних, терапевтичних критеріях обидві групи були порівнянні.

Після проведеної терапії відбувалося достовірне збільшення кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, колірного показника, MCV, MCHC, сироваткового заліза в першій групі на 5,3%, 20,3%, 12,8%, 10,4%, 7,4%, 7,1%, 40,2% відповідно. У пацієнтів другої групи, що отримували окрім феротерапії кверцетин, динаміка цих показників виявилася значнішою і відрізнялися від початкових на 9,2%, 25,6%, 14,2%, 11,7%, 12,5%, 11,1%, 62,4% відповідно.

Значення феритину в обох групах до лікування було достовірне вище за норму, що є характерною рисою АХЗ.

В результаті терапії анемії у хворих ХСН спостерігалось достовірне зниження рівня феритину в першій групі на 15,4%, в другій - на 16,5% і збільшення сироваткового заліза на 40,2% і 62,4% відповідно свідчать про зменшення блокування виходу запасів заліза з макрофагів, поліпшенні його реутилізації і посиленому вступі в циркуляцію.

Рівень еритропоетину до початку терапії в обох групах достовірно перевищував показники контролю, після проведеного лікування відбувалося достовірне зниження еритропоетину в першій групі на 20,4%, в другій – на 28,2%.

При лікуванні анемії у хворих ХСН зниження початково збільшеного рівня еритропоєтину свідчить про зниження еритропоєтинрезистентності і поліпшенні еритропоєзу на рівні клітин-попередників.

Достовірне початкове збільшення рівнів ФНП- α , інтерлейкіна-1 β визначалося в обох групах хворих ХСН з анемією, в результаті терапії, що проводиться, в першій групі рівень ФНП- α достовірно знизився на 14,2%, ІЛ-1 β – на 6,5%, в другій – на 26,6% і 28,1% відповідно.

Таким чином, лікування ХСН, що протікає з анемічним синдромом стандартною терапією із застосуванням феротерапії або препаратів заліза у поєднанні з кверцетином супроводжувалося поліпшенням показників феритину, еритропоєтину, ФНП- α , ІЛ-1 β , причому більш виражена динаміка гемопоєтичних та імунзапальних чинників спостерігалася в групі тих, що отримували кверцетин. Позитивні зміни кардіогемодинаміки, функціональних показників і якості життя.

Якщо представлені тут середні значення, отримані в динаміці лікування, порівняти у відсотках від початкових величин, в першій групі зниження ЧСС сталося на 14,7%, в другій групі на 20,8%, зниження САТ – на 13,2% і 22,1%, ДАТ – на 13,3% і 22,4%, КДР – на 7,7% і 11,3%, КДО на 9,5% і 10,2%, КСР – на 7,9% і 9,4%, КСО на 7,5% і 13,6%, ФВ покращала на 14,4% і 18,3% відповідно. Одночасно відбувалося збільшення показників якості життя в першій групі на 24,2%, в другій – на 32,9%, тіста 6-хвилинної ходьби – на 19,4% і 34%, ШОКС – на 32,4% і 41,8% відповідно.

Зіставлення результатів корекції анемії залежно від ФК ХСН в групах хворих, отримуючих стандартну терапію і препарати заліза, з групою пацієнтів ХСН з анемією, яким додатково був призначений кверцетин, показало значно більш виражену динаміку усіх параметрів у пацієнтів, що отримували кверцетин. Очевидно, що при усіх інших рівних початкових характеристиках лікування з включенням кверцетину зіграло позитивну роль не лише в поліпшенні клініко-функціонального статусу, але і для корекції порушень еритропоєзу.

Включення кверцетину виправдане тією обставиною, що при ХСН з анемією оксидативний стрес, обумовлений ХСН, посилюється надлишковою освітою вільних радикалів і зниженням активності антиоксидантних ферментів, що викликаються сидеропенією і анемією.

Доведені антиоксидантна кардіопротекторна, вазодилатуюча, протисклеротична, антиагрегантна, антиаритмічна, антиішемічна дії кверцетину, його здатність зменшувати постреперфузійні ушкодження, посилювати іотропну функцію міокарду, що заслуговувало на особливу увагу при лікуванні гострого коронарного синдрому, ускладненого і неускладненого інфаркту міокарду.

Використаний при лікуванні анемічного синдрому у хворих ХСН кверцетин потенціює ефект стандартної терапії і препаратів заліза, впливаючи на еритропоєз передусім за допомогою модуляції інтенсивності оксидативного стресу і активності цитокін-індукованих механізмів. Результуючою є зниження рівнів ФНП- α , ІЛ-1 β усунення ретикулоендотеліальної блокади заліза, поліпшення реутилізації заліза, зменшення надлишкових запасів феритину, зменшення еритропоєтинрезистентності за рахунок антиоксидантного, протизапального,

антигіпоксичного ефектів кверцетину і підвищення чутливості еритроїдних клітин до еритропоєтину.

ВИСНОВКИ

У роботі проведено теоретичне обґрунтування і вирішення актуальної проблеми патогенезу і діагностики анемії внаслідок ХСН – уточнення структури анемічного синдрому, ролі дефіциту заліза в порушеннях клініко-гемодинамічного статусу і якості життя, зв'язки порушень обміну ферритину і еритропоєтину з медіаторами неспецифічного запалення (ФНП- α , ІЛ-1 β) у міру прогресування ХСН та способи оптимізації терапії.

1. Анемія діагностована у 42,8% госпіталізованих хворих ХСН ішемічного генезу, після виключення супутньої патології, сприяючої анемії, частота анемії внаслідок ХСН склала 23,9%. Переважала анемія легкої (73,9%) і середньої (15,8%) міри тяжкості, у жінок зустрічалася в 2 рази частіше чим у чоловіків, частота збільшувалася з віком.

2. У хворих ХСН коронарогенного генезу з анемією у міру наростання клінічних симптомів ХСН знижувалися рівні гемоглобіну, гематокриту, сироваткового заліза. У патогенетичній структурі визначалося поєднання АХЗ і ЗДА. Рівень еритропоєтину збільшується за мірою прогресування ХСН, значення феритину залишалися високими, незалежно від ФК ХСН. При II, III, IV ФК ХСН з анемією відзначалися вирогідно вищі рівні ФНП- α , ІЛ-1 β , більш виражені зміни ремоделювання міокарду, толерантності до фізичного навантаження, якості життя, чим у хворих ХСН без анемії.

3. Наростання анемічного синдрому у хворих ХСН супроводжувалося додатково до початкової нормохромної нормоцитарної анемії появою гіпохромії і мікроцитозу, що поєднувалося з відносним зниженням початково високого сироваткового феритину. Позитивна кореляція між рівням еритропоєтину та ФНП- α , ІЛ-1 β , збільшення їх значень по мірі прогресування анемії вказують на патогенетичний зв'язок еритропоєтину і цитокінів у формуванні еритропоєтинрезистентності при ХСН.

4. Прогресування патологічного ремоделювання міокарду, погіршення толерантності до фізичного навантаження, якості життя за мірою наростання анемії при ХСН має двояку причину – основне захворювання і потенціювання клініко-функціональних показників анемічним синдромом.

5. Для лікування анемії у хворих ХСН разом із стандартною терапією основного захворювання і ХСН використані препарати заліза. Їх поєднання з кверцетином дозволило істотно поліпшити динаміку гемограми, феритину, еритропоєтину, ФНП- α , ІЛ-1 β , клініко-функціональних показників в порівнянні з пацієнтами, що отримували тільки феротерапію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для уточнення переважання в структурі анемії при ХСН істинного або залізопеерозподільчого дефіциту заліза рекомендується разом з визначенням

сироваткового заліза проводити дослідження колірності, MCV, MCH, MCHC, рівня феритину в крові.

2. Імунозапальна активація асоціюється з мірою тяжкості як ХСН, так і анемічного синдрому. Дослідження рівнів ФНП- α , ІЛ-1 β рекомендується для визначення міри участі імунозапальних механізмів в генезі анемії при ХСН.

3. Визначення рівня еритропоєтину у хворих ХСН з анемією рекомендується для уточнення його ролі в патогенезі анемії – зниження показника еритропоєтину вказує на наявність кардіоренального синдрому, збільшення значення еритропоєтину – на включення механізмів еритропоєтинрезистентності.

4. З метою оптимізації результатів лікування в комплексі терапії основного захворювання і симптомів ХСН рекомендується вводити препарат заліза в комбінації з кверцетином, що сприяє істотнішим позитивним змінам гемограми, показників еритропоезу, кардіогемодинаміки, якості життя, клінічного статусу, толерантності до фізичного навантаження, чим використання тільки феротерапії.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Рынчак П.И. Лечение анемии у больных ХСН коронарогенного генеза препаратами железа в комбинации с кверцетином / Беловол А.Н., Рынчак П.И., Кравчун П.Г., Лапшина Л.А. // Экспериментальна і клінічна медицина. – Харків, 2010. № 2. – С. 15 – 19. (Дисертантом особисто проведено спостереження за хворими, проведено статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написана стаття).

2. Рынчак П.И. Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / Кравчун П.Г., Рынчак П.И., Лапшина Л.А. // Экспериментальна і клінічна медицина. – Харків, 2008. № 2. – С. 117 – 121.

3. Ринчак П.И. Фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1 β и показатели эритропоеза при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. / Ринчак П.И. // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. – Харків, 2008. № 797. Медицина, випуск 15. – С. 119 – 124.

4. Рынчак П.И. Уровни железа, ферритина, эритропоэтина в крови при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью. / Ринчак П.И. // Экспериментальна і клінічна медицина. – Харків, 2008. № 3. – С. 105 – 109.

5. Пат. 37548 UA, МПК G01N 33/00. Способ диагностики степени тяжести хронической сердечной недостаточности у больных анемией / Кравчун П.Г., Ринчак П.И., Лапшина Л.А.; заявник та патентовласник Харківський державний медичний університет. - № 200809900; заявл. 29.07.2008; опубл. 25.11.2008, Бюл. № 22. (Дисертантом особисто проведено спостереження за хворими, проведено аналіз отриманих результатів, оформлення матеріалів на отримання Патенту)

6. Rynchak P. Indexes of haemopoiesis in patients with chronic heart failure and anemia. // 1st International Scientific Interdisciplinary Congress. Kharkiv, 2008. – P. 23

7. Кравчун П.Г., Рындина Н.Г., Рынчак П.И. Особенности течения синдрома инсулинорезистентности у больных хронической сердечной недостаточностью // Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб. – Харків, 2007. – С. 89. (Дисертантом особисто підготовлений до друку фрагмент роботи, який висвітлює патогенез анемії з поєднаною патологією ендокринної та серцево судинної систем).

8. Кравчун П.Г., Рынчак П.И., Ольховский Д.В. Частота встречаемости анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. // Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб. – Харків, 2007. – С. 90. (Дисертантом особисто підготовлений до друку фрагмент роботи, присвячений питанню поширеності анемічного синдрому серед хворих на ХСН).

9. Ольховский Д.В., Рынчак П.И. Гиперурикемия у больных с хронической сердечной недостаточностью при артериальной гипертензии. // Медицина третьего тысячелетия. – Харків, 2007. – С. 50. (Дисертантом особисто підготовлений до друку фрагмент роботи, який висвітлює патогенез розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на ХСН).

10. Рынчак П.И. Влияние провоспалительных цитокинов на гемопоэз у больных анемией при хронической сердечной недостаточности. // Вклад молодых ученых в развитие медицинской науки і практики. – Харків, 2008. – С. 116.

11. Рынчак П.И. Особенности гемопоэза при анемии на фоне хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. // Патогенетичні і терапевтичні аспекти метаболічного синдрому. – Харків, 2008. – С. 75.

12. Рынчак П.И., Рындина Н.Г. Роль провоспалительных цитокинов в генезе анемии у больных хронической сердечной недостаточностью. // Медицина третьего тысячелетия. – Харків, 2007. – С. 53. (Дисертантом особисто підготовлений до друку фрагмент роботи, який висвітлює патогенез анемії у хворих на ХСН).

13. Рынчак П.И., Надим Н.М. Аль-Джибрин. Распространенность анемии на фоне хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. // Медицина третьего тысячелетия. – Харків, 2009. – С. 46. (Дисертантом особисто підготовлений до друку фрагмент роботи, який висвітлює поширеність анемії ішемічного генезу на тлі ХСН).

АНОТАЦІЯ

Рынчак П.И. Еритропоетин, метаболізм заліза та цитокіни при анемії у хворих з хронічною серцевою недостатністю. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2010.

Дисертація присвячена рішенням актуальної задачі – уточненню структури анемічного синдрому, ролі дефіциту заліза в порушеннях клініко-гемодинамічного статусу і якості життя, зв'язки порушень обміну феритину і еритропоєтину з медіаторами неспецифічного запалення (ФНП- α , ІЛ-1 β) по мірі прогресування ХСН та наростання ступеня тяжкості анемії, оптимізації терапії. З метою визначення поширеності анемії внаслідок ХСН проаналізовані архівні історії хвороби 612 пацієнти з ХСН ішемічного генезу. Клініко-патогенетичне дослідження анемії внаслідок ХСН проведено у 120 пацієнтів. Обстеження включало стандартні методи дослідження гемограми (гемоглобін, гематокриту, кольорового показника, MCV, MCH, MCHC), імуноферментний аналіз рівнів феритину, еритропоєтину, ФНП- α та ІЛ-1 β , дослідження сироваткового заліза, ехокардіограми, тест 6-хвилинної ходьби, якості життя, ШОКС.

Анемія діагностована у 42,8% госпіталізованих хворих ХСН ішемічного генезу, після виключення супутньої патології, сприяючої анемії, частота анемії внаслідок ХСН склала 23,9%. Переважала анемія легкої (73,9%) і середньої (15,8%) міри тяжкості, у жінок зустрічалася в 2 рази частіше чим у чоловіків, частота збільшувалася з віком.

У хворих ХСН коронарогенного генезу з анемією по мірі наростання клінічних симптомів ХСН знижувалися рівні гемоглобіну, гематокриту, сироваткового заліза. У патогенетичній структурі визначалося поєднання АХЗ і ЗДА. Рівень еритропоєтину збільшувався у міру того, що обважнює ХСН, значення феритину залишалися високими, незалежно від ФК ХСН.

Показано, що при II, III, IV ФК ХСН з анемією відзначалися достовірно вищі рівні ФНП- α , ІЛ-1 β , більш виражені зміни ремоделювання міокарду, толерантності до фізичного навантаження, якості життя, чим у хворих ХСН без анемії.

На підставі аналізу показників еритропоезу залежно від міри тяжкості анемії – наростання анемічного синдрому у хворих ХСН супроводжувалося додатково до початкової нормохромної нормоцитарної анемії появою гіпохромії і мікроцитозу, що поєднувалося з відносним зниженням початково високого сироваткового феритину. Позитивна кореляція між рівнями еритропоєтину та ФНП- α , ІЛ-1 β , збільшення їх значень за мірою прогресування анемії вказують на патогенетичний зв'язок еритропоєтину і цитокінів у формуванні еритропоєтинрезистентності при ХСН.

Встановлено, що одночасно з наростанням ступеня тяжкості анемічного синдрому прогресування патологічного ремоделювання міокарду, погіршення толерантності до фізичного навантаження, якості життя за мірою прогресування анемії при ХСН має двояку причину – основне захворювання і потенціювання клініко-функціональних показників анемічним синдромом.

Обґрунтовано для лікування анемії у хворих ХСН разом із стандартною терапією основного захворювання і ХСН використані препарати заліза. Їх поєднання з кверцетином дозволило істотно поліпшити динаміку гемограми, феритину, еритропоєтину, ФНП- α , ІЛ-1 β , клініко-функціональних показників в порівнянні з пацієнтами, що отримували тільки феротерапію

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемія, гемоглобін,

гематокрит, сироваткове залізо, феритин, еритропоєтин, ФНО- α , ІЛ-1 β , ферротерапія.

АННОТАЦІЯ

Рыначак П.І. Эритропоєтин, метаболізм заліза і цитокіни при анемії у больних з хронічної серцевої недостаточністю. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2010.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи (уточнению структуры анемического синдрома, роли дефицита железа в нарушениях клинко-гемодинамического статуса и качества жизни, связи нарушений обмена ферритина и эритропоэтина с медиаторами неспецифического воспаления (ФНО- α , ІЛ-1 β) по мере прогрессирования ХСН и утяжеления анемии, оптимизации терапии). Клинико-патогенетическое исследование анемии вследствие ХСН проведено у 120 пациентов.

Анемия диагностирована у 42,8% госпитализированных больных ХСН ишемического генеза, после исключения сопутствующей патологии, способствующей анемии, частота анемии вследствие ХСН составила 23,9%.

У больных ХСН с анемией по мере нарастания клинических симптомов ХСН снижались уровни гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа. В патогенетической структуре определялось сочетание АХЗ и ЖДА. Уровень эритропоэтина увеличивался по мере утяжеления ХСН, значения ферритина оставались высокими, независимо от ФК ХСН. При II, III, IV ФК ХСН с анемией отмечались достоверно более высокие уровни ФНО- α , ІЛ-1 β , более выраженные изменения ремоделирования миокарда, толерантности к физической нагрузке, качества жизни, чем у больных ХСН без анемии.

С нарастанием степени тяжести анемического синдрома прогрессировало патологическое ремоделирование миокарда, ухудшалась толерантность к физической нагрузке, качество жизни.

Сочетание препаратов железа с кверцетином позволило существенно улучшить динамику гемограммы, ферритина, эритропоэтина, ФНО- α , ІЛ-1 β , клинко-функциональных показателей по сравнению с пациентами, получавшими только ферротерапию

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, гемоглобин, гематокрит, сывороточное железо, ферритин, эритропоєтин, ФНО- α , ІЛ-1 β , ферротерапія.

SUMMARY

Rynchak P.I. Erythropoietin, iron metabolism and cytokines in cases of anemia in patients with chronic heart failure. – The Manuscript.

Dissertation on competition of scientific degree of candidate of medical sciences on specialty 14.01.02 - Internal Diseases. Kharkiv National Medical

University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2010.

Dissertation is devoted to study of a topical problem - concretization of anemic syndrome structure, iron deficiency role in disturbances of clinic-homodynamic status and life quality, relation of ferritin and erythropoietin metabolism disturbances with mediators of nonspecific inflammation (TNF- α , IL-1 β) according to progression of chronic heart failure (CHF) and severity of anemia and therapy optimization.

Clinic-pathogenetic investigation of anemia in CHF was performed in 120 patients.

Anemia was found in 42,8 % of patients with CHF of ischemic genesis, after the accompanying diseases that can cause were eliminated, anemia as a result of CHF was found in 23,9%.

In patients with CHF with increasing of clinical symptoms of CHF the levels of hemoglobin, hematokrit, and serum iron were decreasing. In pathogenetic structure there was a combination of anemia of chronic disease (ACD) and iron deficiency anemia (IDA). The level of erythropoietin was increasing according to severity of CHF, the levels of ferritin was high not depending on the FC of CHF. In II, III, IV FC of CHF with anemia there were significant higher levels of TNF- α , IL-1 β more expressed myocardial remodeling, tolerance to physical exertion, life quality then in patients with CHF without anemia.

With increasing severity of anemic syndrome there was a progressing of pathological myocardial remodeling, tolerance to physical exertion and quality life became worse.

Iron drugs and quercetine allowed to significantly increase the dynamics of hemogramme, ferritin, erythropoietin, TNF- α , IL-1 β , clinic-functional datas comparing to the patients which were talking only ferrotherapy.

Keywords: chronic heart failure, anemia, hemoglobin, hematokrit, serum iron

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АХЗ	анемія хронічного захворювання
ГХ	гіпертонічна хвороба
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГМ ЛШ	гіпертрофія міокарду лівого шлуночка
ЗДА	залізодефіцитна анемія
ІХС	ішемічна хвороба серця
ІЛ	інтерлейкін
КДО	кінцевий діастолічний об'єм
КДР	кінцевий діастолічний розмір
КП	кольоровий показник
КСО	кінцевий систолічний об'єм
КСР	кінцевий систолічний розмір
ФВ	фракція викиду
ФК	функціональний клас
ФНП-α	чинник некрозу пухлини-альфа
ХСН	хронічна серцева недостатність
ЦД	цукровий діабет
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ШОКС	шкала оцінки клінічного стану
МСН	середній зміст гемоглобіну в еритроцитах
МСНС	середня концентрація гемоглобіну в еритроциті
МСV	середній об'єм еритроцитів