

5. Fisman E.Z., Tenenbaum A. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14: 129. DOI: 10.1186/s12933-015-0294-0.
6. Januckova-Zdarska D., Honek P., Dusek L. et al. Analysis of the development of metformin and sulfonylurea prescriptions in the Czech Republic. *Vnitř. Lek.* 2015; 61 (11 Suppl. 3): 3S25–29. PMID: 26652962.
7. Sharma M., Nazareth I., Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016; 6: e010210. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010210.
8. Kaiser A., Vollenweider P., Waeber G., Marques-Vidal P. Prevalence, awareness and treatment of type 2 diabetes mellitus in Switzerland: the Colaus study. *Diabet. Med.* 2012; 29 (2): 190–197. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03422.x.
9. Gu W., Ji L., Guo X., Li J. The impact of glycosylated hemoglobin target value in treatment guidelines on glycemic control of type 2 diabetic in Chinese cities. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2015; 54 (3): 193–196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.03.006.
10. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (4): 319–328. DOI: 10.1056/NEJMoa1203858.
11. Huri H.Z., Lim L.P., Lim S.K. Glycemic control and antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus patients with renal complications. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 4355–4371. DOI: 10.2147/DDDT.S85676.
12. Zhang L., Ji L., Guo L. et al. Treatment pattern and glycemic control in older adults with type 2 diabetes mellitus receiving only oral antidiabetic drugs in China. *Diabetes Technol. Ther.* 2015; 17 (11): 816–824. DOI: 10.1089/dia.2015.0094.
13. Kalra S., Aamir A.H., Raza A. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015; 19 (5): 577–596. DOI: 10.4103/2230-8210.163171.
14. Huri H.Z., Ling D.Y., Ahmad W.A. Association between glycemic control and antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus patients with cardiovascular complications. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 4735–4749. DOI: 10.2147/DDDT.S87294.
15. International Hypoglycaemia Group (Amiel S.A., Aschner P., Childs B. et al.). Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38 (8): 1583–1591. DOI: 10.2337/dc15-0279.

УДК 616.12-008.46: 616.155.194.8: 612.392.45

© 2017 Захидова К.Х.

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЖЕЛЕЗО-СОДЕРЖАЩИМ КОМПЛЕКСОМ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Кямаля Халид кызы Захидова*

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

Поступила 25.04.2017; принята в печать 16.06.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-571

Цель. Оценить эффективность железа (III) гидроксида сахарозного комплекса для внутривенного введения при коррекции анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемическим синдромом.

Методы. Были обследованы 126 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии I–IV функционального класса по NYHA, у 92 из них была диагностирована анемия. Средний возраст пациентов составил 60,6±1,4 года. Все пациенты были рандомизированы на две группы. Первая группа — 49 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией, получивших только базисную терапию, включающую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокаторы, диуретики, дигоксин, нитраты. Вторая группа — 43 пациента с хронической сердечной недостаточностью, анемией и дефицитом железа, получавших комбинированную терапию с железа (III) гидроксида сахарозным комплексом для внутривенного введения (венофером) и базисными препаратами. У всех пациентов в динамике на фоне лечения оценивали уровни гемоглобина, ферритина, сатурацию трансферрина, содержание эритропоэтина, N-концевого мозгового натрийуретического пептида, интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α в плазме крови, параметры систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка методом эхокардиографии и доплерографической эхокардиографии.

Результаты. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–IV класса по NYHA с анемией (первая группа) на фоне базисной терапии не зарегистрирована положительная динамика уровней гемоглобина, гематокрита, ферритина, сатурации трансферрина, содержания эритропоэтина, N-концевого мозгового натрийуретического пептида, интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α. Во второй группе на фоне терапии происходило статистически значимое повышение уровня гемоглобина, плазменного ферритина и сатурации трансферрина.

Вывод. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса по NYHA, анемией, дефицитом железа и нормоэритропоэтинемией или гиперэритропоэтинемией необходимо назначение железа (III) гидроксида сахарозного комплекса для внутривенного введения (венофера) с базисными препаратами.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, железодефицитная анемия, ферритин, эритропоэтин, цитокины, препараты железа.

CORRECTION OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH INTRAVENOUS IRON-CONTAINING COMPLEX

K.Kh. Zakhidova

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

Aim. To evaluate efficacy of intravenous iron (III) hydroxide sucrose complex for anemic syndrome correction in patients with chronic heart failure and anemia.

Methods. 126 patients with chronic heart failure of ischemic etiology of I–IV NYHA functional class were examined, 92 of them were diagnosed with anemia. The average age of patients was 60.6 ± 1.4 years. All patients were randomized into 2 groups. Group 1 included 49 patients with chronic heart failure and anemia who received only basic therapy, including angiotensin converting enzyme inhibitors, β -blockers, diuretics, digoxin, and nitrates. Group 2 included 43 patients with chronic heart failure, anemia and iron deficiency who received combination therapy with intravenous iron (III) hydroxide sucrose complex (Venofer) and basic therapy. In all patients on the treatment levels of hemoglobin, ferritin, transferrin saturation, erythropoietin, N terminal pro brain natriuretic peptide, interleukin 1, interleukin 6, tumor necrosis factor α in plasma, parameters of systolic and diastolic function of the left ventricle myocardium by echocardiography and doppler echocardiography were evaluated dynamically.

Results. In patients with chronic heart failure of I–IV NYHA class and anemia (group 1) on the background of basic therapy, no positive dynamics was registered for levels of hemoglobin, hematocrit, ferritin, transferrin saturation, erythropoietin, N terminal pro brain natriuretic peptide, interleukin 1, interleukin 6, and tumor necrosis factor α . In group 2 during therapy there was a significant increase of the level of hemoglobin, plasma ferritin and transferrin saturation.

Conclusion. Patients with chronic heart failure of I–IV NYHA functional class, anemia, iron deficiency and normoerythropoietinaemia or hypererythropoietinaemia, administration of intravenous iron (III) hydroxide sucrose complex (Venofer) with basic therapy is recommended.

Keywords: chronic heart failure, iron deficiency anemia, ferritin, erythropoietin, cytokines, iron supplement.

Анемия представляет несомненный клинический интерес не только в силу своей распространённости. Её роль в качестве независимого фактора риска при хронической сердечной недостаточности (ХСН) была изучена в различных исследованиях — ELITE II, ValHeFT, COPENICUS, VEST, COMET и др. [1–6]. При этом однозначно анемию рассматривают как фактор, негативно влияющий на течение, прогноз и исход ХСН.

У части пациентов дефицит железа — основной патогенный фактор при анемии [5, 6]. ХСН сама по себе приводит к значимому угнетению кроветворения как за счёт подавления синтеза и снижения активности эритропоэтина (ЭПО), так и вследствие потерь и недостаточно эффективного использования железа. У всех пациентов с анемией и ХСН присутствует дефицит железа от 5 до 21% [7, 8].

В плацебо-контролируемых исследованиях с применением препаратов железа для внутрисосудистого введения [9–13] наблюдали положительную динамику уровня гемоглобина (Hb) и ферритина, сатурации трансферрина, содержания N-концевого мозгового натрийуретического пептида, клиренса креатинина, показателей систолической функции миокарда левого желудочка — фракции выброса левого желудочка, конечного диастолического объёма, конечного систолического объёма, массы миокарда левого желудочка; результатов 6-минутного дистанционного теста, пикового потреб-

ления кислорода в эргоспирометрическом тесте, функционального класса (ФК) по NYHA¹, качества жизни, показателей госпитализации и смертности.

Однако в этих исследованиях нет данных о динамике ЭПО, интерлейкинов -1 и -6, фактора некроза опухоли α , скорости клубочковой фильтрации, показателях диастолической функции миокарда левого желудочка, нет сравнения с результатами лечения больных ХСН с анемией без коррекции анемического синдрома и по тяжести заболевания.

Цель исследования — оценить эффективность назначения железа (III) гидроксидного комплекса (венофера) в отношении коррекции анемического синдрома у пациентов с ХСН и анемией.

В исследование включены 126 пациентов с ХСН ишемической этиологии I–IV ФК по NYHA, у 92 была выявлена анемия. Анемию диагностировали при уровне Hb у мужчин менее 120 г/л, у женщин — менее 110 г/л.

В качестве контрольной группы обследованы 34 пациента обоих полов с ХСН ишемической этиологии без анемии, среднего и пожилого возраста — от 36 до 75 лет. Средний возраст контрольной группы составил $60,6 \pm 1,4$ года.

Пациенты были разделены на две группы. Каждая группа в свою очередь в зависимости от ФК ХСН была подразделена на две подгруппы: ХСН I–II ФК и ХСН III–IV ФК.

В контрольную группу в подгруппу ХСН I–II ФК вошли 22 пациента, в подгруппу

¹NYHA (от англ. New York Heart Association) — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Таблица 1

Лабораторно-функциональные показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) без анемии (контроль) и с анемией (первая группа)

Показатели	ХСН I–II ФК без анемии (контроль), n=22	ХСН I–II ФК с анемией, n=42		ХСН III–IV ФК без анемии (контроль), n=12	ХСН III–IV ФК с анемией, n=7	
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения
Hb, г/л	126,4±1,0	103,5±1,0 ^{^^^}	105,5±12,0	125,3±1,4	105,9±1,8 ^{^^^}	112,3±5,0
Ht, %	53,6±1,1	39,8±0,7	43,2±0,8**	55±1,2	38,3±2,6	42,1±3,2
Железо, мкмоль/мл	15,8±1,0	15,4±1,0	16,3±0,9	17,2±0,9	12,3±2,9	10,9±2,5
Ферритин, нг/мл	138,2±19,8	42,9±7,9	58,5±8,8	163,3±40,7	109,1± 27,9	141,3± 26,3
ТС, %	>20	<20	<20	>20	<20	<20
ЭПО, МЕ/мл	11,9±3,6	20,60±4,8	20,9±5,8	17,4±5,3	15,6±7,7	16,5±8,0
NT pro BNP, пгмоль/л	1406,144± 171,27	1353,2± 297,56	850,12± 121,45	1877,396± 180,6	1394,73± 379,6	840,1± 233,5
ИЛ-1, пг/мл	3,7±2,8	9,7±3,3	9,7±2,8	3,5±1,4	4,5±2,5	3,9±1,7
ИЛ-6, пг/мл	42,2±20,6	9,9±3,6	5,2±2	16±3,4	4,7±2,3	1,6±0,5
ФНОα, пг/мл	21,7±7,6	11,0±2,4	7,0±1,9	3,8±1,3	14,1±5,3	5,2±1,3
Креатинин, мкмоль/л	107,4±5,7	117,1±3,6	112,5± 2,2 [^]	90,2±5,1	134±6,2 ^{^^^}	125,7± 4,6 ^{^^^}
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
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	171,3±5,7 ^{^^^}	162,8±5,1	159,3±12,2	73,9±2,3 ^{^^}	72,3±2,1
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
Е/А	0,97±0,1	1,40±0,09	1,34±0,1	0,96±0,15	2,17±0,4	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*
6-минутный прогулоч- ный тест, м	318±17,8	353,5±11,2	389,9±11,7*	313,0±30,5	248,6±42,4	291,6±39,7
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

Примечание: статистически значимая разница с показателями (1) до лечения — *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001; (2) с контрольной группой — [^]p < 0,05, ^{^^}p < 0,01, ^{^^^}p < 0,001; ФК — функциональный класс; Hb — гемоглобин; Ht — гематокрит; ТС — сатурация трансферрина; ЭПО — эритропоэтин; NT pro BNP (от англ. N-terminal brain natriu uretic peptide) — N-концевой мозговой натрийуретический пептид; ИЛ — интерлейкин; ФНОα — фактора некроза опухоли α; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; КДО — конечный диастолический объём; КСО — конечный систолический объём; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Е/А — отношение пика Е (фаза раннего наполнения желудочков) к пику А (систола предсердий позднего наполнения); IVRT (от англ. isovolumic relaxation time) — время изоволюмического расслабления; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

пу ХСН III–IV ФК — 12 пациентов.

Первая группа — 49 пациентов с ХСН и анемией, получивших только базисную терапию, включающую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокаторы, диуретики, дигоксин, нитраты: 26 мужчин и 23 женщины.

Вторая группа — 43 пациента: 16 мужчин и 27 женщин, средний возраст 61,1±1,4 года. Это были пациенты с ХСН и анемией, получавшие комбинированную терапию препаратом железа для внутривенного введения с базисными препаратами.

Дефицитом железа считали уровень ферритина менее 100 мкг/л или 299 мкг/л, если насыщение трансферрином менее 20%. Назначали железа (III) гидроксида сахарозный комплекс (венофер) в дозе 200 мг внут-

ривенно 2 раза в неделю в течение 5 нед.

В подгруппу ХСН I–II ФК по NYHA первой группы вошли 42 пациента с ХСН ишемической этиологии и анемией, а в подгруппу ХСН III–IV ФК первой группы вошли 7 пациентов. В подгруппу ХСН I–II ФК по NYHA второй группы вошли 25 пациентов с ХСН ишемической этиологии, а в подгруппу ХСН III–IV ФК второй группы вошли 18 пациентов.

У всех больных определяли уровни Hb, гематокрита, железа, ферритина, сатурации трансферрина, ЭПО на автоматических анализаторах иммуноферментным методом, уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида — методом иммобилизации антител посредством реактива Biomedica (Австрия), уровни интер-

Таблица 2

Лабораторно-функциональные показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) без анемии (контроль) и с анемией (вторая группа)

Показатели	ХСН I–II ФК без анемии (контроль), n=22	ХСН I–II ФК с анемией, n= 25		ХСН III– IV ФК без анемии (контроль), n=12	ХСН III–IV ФК с анемией, n= 18	
		До лечения	После лече- ния		До лечения	После лече- ния
Hb, г/л	126,4±1,0	102,3±1,6	107,6±2* ^{^^^}	125,3±1,4	102,4±2,7	107,7±3,1 ^{^^^}
Ht, %	53,6±1,1	38,6±1,1	40,9±1,3 ^{^^^}	55,0±1,2	39,1±1,8	41,5±2,3 ^{^^^}
Железо, мкмоль/мл	15,8±1,0	14,6±1,2	14,6±0,9	17,2±0,9	15,5±0,9	15,4±1,2
Ферритин, нг/мл	138,2±19,8	69±10,7	148,2±26,7 ** ^{§§§}	163,3±40,7	105,7±21,3	148,7±29,5
ТС, %	>20	<20	>20	>20	<20	>20
ЭПО, МЕ/мл	11,9±3,6	12,3±3,9	7,5±1,6	17,4±5,3	52,53±23,1	16,1±4,1
NT pro BNP, пгмоль/л	1406,144± ±171,27	655,8±45,7	473,6±62,9 * ^{^^^} ^{§§}	1877,396± ±180,6	701,5±49,3	539,0±59,0 * ^{^^} ^{§§}
ИЛ-1, пг/мл	3,7±2,8	9,8±3,6	6,2±2,1	3,5±1,4	9,6±3,3	6,3±2,7
ИЛ-6, пг/мл	42,2±20,6	21,8±6,0	27,4±7,8 ^{§§}	16,0±3,4	28,2±8,1	23,4±6,6
ФНОα, пг/мл	21,7±7,6	11,0±3,2	15,0±4,8	3,8±1,3	6,3±2,0	6,2±1,6
Креатинин, мкмоль/л	107,4±5,7	123,0±7,1	106,9±3,7*	90,2±5,1	118,5±9,2 ^{^^}	102,2±5,0 [§]
ММЛЖ, г	260,1±14,4	274,8±11,9	247,6±11,4	291,6±32,9	285,5±15,3 [§]	265,5±13,2
КДО, мл	229,0±111,3	201,8±7,7 ^{^^§§}	187,6±6,9 ^{^^} ^{§§}	233,1±13,6	190,7±22,9	184,7±18,3
КСО, мл	163,1±10,8	111,5±10,9 ^{^^}	97,9±8,1 ^{^^^}	159,3±12,2	121,3±18,4	106,1±15,6
ФВЛЖ, %	44,6±2,3	46,9±1,6	48,4±1,6	35,5±2,5	39,3±3,6	44,0±3,6
Е/А	0,97±0,10	1,328±0,129 [^]	1,236±0,129	0,96±0,155	1,692±0,252 [^]	1,567±0,195
IVRT, мс	116,9±3,7	115,7±2,4	110,9±2,0	114,6±3,7	117,9±2,2 ^{§§}	116,1±2,0 ^{§§§}
6-минутный прогулоч- ный тест, м	318±17,8	313,1±20	365,2±19,4	313,0±30,5	272,1±23,4	330,7±23,8
СКФ, мл/мин	81,6±6,1	57,45±4,4	63,0±4,03	87,9±7,7	58,1±5,7	62,9±4,2

Примечание: статистически значимая разница с показателями (1) до и после лечения — *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001; (2) с контрольной группой — ^p <0,05, ^^p <0,01, ^^^p <0,001; (3) с первой группой — §p <0,05, §§p <0,01, §§§p <0,001; ФК — функциональный класс; Hb — гемоглобин; Ht — гематокрит; СТ — сатурация трансферрина; ЭПО — эритропоэтин; NT pro BNP (от англ. N-terminal brain natriu uretic peptide) — N-концевой мозговой натрийуретический пептид; ИЛ — интерлейкин; ФНОα — фактора некроза опухоли α; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Е/А — отношение пика Е (фаза раннего наполнения желудочков) к пику А (систола предсердий позднего наполнения); IVRT (от англ. isovolumic relaxation time) — время изоволюмического расслабления; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

лейкинов-1 и -6, фактора некроза опухоли α в плазме крови — посредством коммерческих тест-систем с помощью иммуноферментного анализа по стандартной методике на автоматических анализаторах.

Параметры систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка оценивали методом простой и доплеровской эхокардиографии на современном высокотехнологичном стационарном специализированном кардиологическом ультразвуковом аппарате Vivid-3 компании General Electric Healthcare (США) до лечения и через 20 нед после него. Всем больным проводили 6-минутный дистанционный тест, определяли скорость клубочковой фильтрации.

Статистический анализ проводили с по-

мощью пакета программ Statistica 6,0. Полученные результаты представлены в виде M±SD. Для оценки использован критерий Стьюдента. Различия принимали за статистически значимые при уровне p <0,05.

Полученные результаты показателей первой и второй групп для сравнения представлены в табл. 1 и 2.

Полученные результаты показывают, что у больных ХСН III–IV ФК по NYHA с анемией на фоне базисной терапии наблюдалось незначительное повышение уровня Hb и гематокрита, которое было недостоверным. Однако у пациентов с ХСН I–II ФК повышение гематокрита на фоне базисного лечения было статистически значимым.

Уровень в крови железа у больных ХСН I–II и III–IV ФК по NYHA на фоне базисной

терапии несколько снижается, уровень ферритина незначимо повышается. Что касается сатурации трансферрина, то она оставалась $<20\%$.

Таким образом, терапия базисными препаратами у больных ХСН с анемией не влияет на уровни железа, ферритина в плазме крови, а также на показатели трансферрина, ЭПО. Терапия базисными препаратами у больных ХСН с анемией не влияет на содержание N-концевого мозгового натрийуретического пептида в плазме крови.

Анализ полученных результатов показывает незначительное снижение уровней интерлейкинов-1 и -6, фактора некроза опухоли α в плазме крови ($p > 0,05$). Таким образом, полученные результаты ещё раз доказали, что на фоне терапии базисными препаратами при наличии анемического синдрома нет статистически значимой динамики уровней изучаемых показателей в крови пациентов с ХСН.

Снижение IVRT было статистически значимым ($p < 0,01$), но незначительным. Интересно то, что единственным показателем диастолической функции миокарда у больных ХСН III–IV ФК с анемией, который так же, как и у больных ХСН I–II ФК с анемией, статистически значимо снизился ($p < 0,05$), тоже был показатель IVRT. Таким образом, наличие анемии при ХСН повышает степень тяжести диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. Лечение препаратами базисной линии не улучшает параметры диастолической функции миокарда левого желудочка по сравнению с пациентами контрольной группы. Лабораторно-функциональные показатели пациентов второй группы с ХСН и анемией представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у больных ХСН с анемией при назначении железа (III) гидроксида сахарозного комплекса для внутривенного введения (венофера) происходит статистически значимое повышение уровня Hb, плазменного ферритина ($p < 0,001$) и сатурации трансферрина. Повышение гематокрита и снижение уровня ЭПО в плазме крови было незначимым.

У больных ХСН I–II ФК на фоне терапии происходит снижение уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида в плазме крови на $27,8\%$ ($p < 0,05$). Данный показатель по сравнению с показателем первой группы пациентов с ХСН I–II ФК и анемией уменьшился на $92,7\%$ ($p < 0,01$). Анализ показателей пациентов с ХСН III–

IV ФК показал, что уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида в плазме крови на фоне лечения снижался на $23,2\%$ ($p < 0,05$). При сравнении уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида в плазме крови с показателями первой группы следовало его снижение на $122,0\%$ ($p < 0,01$).

Нужно отметить, что у тяжёлых пациентов с ХСН и анемией зарегистрирована гиперэритропоэтинемия — повышение уровня ЭПО до $52,53 \pm 23,1$ МЕ/мл, а на фоне терапии препаратом железа для внутривенного введения отмечена тенденция к снижению. Уровень интерлейкина-6 в плазме крови у пациентов с ХСН I–II ФК и анемией на фоне проведённой терапии повышался незначимо, по сравнению с показателями первой группы был статистически значимо повышенным на $369,1\%$ ($p < 0,01$). Уровень креатинина в плазме крови у пациентов с ХСН и анемией на фоне проведённой терапии уменьшался на $13,1\%$ ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Прогрессированию хронической сердечной недостаточности свойственно снижение уровня гемоглобина, гематокрита, ферритина, сатурации трансферрина и содержания эритропоэтина. Фактор анемии при хронической сердечной недостаточности способствует повышению уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида, цитокиновой агрессии, снижению систолической функции и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, ухудшению почечных функций, снижению толерантности к физической нагрузке со снижением класса по NYHA.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса по NYHA и анемией на фоне базисной терапии отсутствует положительная динамика уровней гемоглобина, гематокрита, ферритина, сатурации трансферрина, содержания эритропоэтина, N-концевого мозгового натрийуретического пептида, интерлейкинов-1 и -6, фактора некроза опухоли α и улучшение функциональных показателей деятельности сердца.

3. Комбинированная терапия базисными препаратами с железа (III) гидроксида сахарозным комплексом для внутривенного введения (венофером) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией приводит к статистически значимому

повышению уровня гемоглобина, плазменного ферритина и сатурации трансферрина, снижению уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида и интерлейкина-1. При этом происходит улучшение функций почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. SOLVD Investigators, Yusuf S., Pitt B. et al. Effect of Enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New Eng. J. Med.* 1991; 325 (5): 293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.
2. Mac-Murray J.J., Pfeffer M.A. Heart failure. *Lancet.* 2005; 365 (9474): 1877–1889. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66621-4.
3. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am. Heart J.* 2005; 149 (3): 391–401. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.039.
4. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation.* 2003; 21: 223–225. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC.
5. Stamos T.D., Silver M.A. Management of anemia in heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 2010; 25: 148–154. DOI: 10.1097/HCO.0b013e3283357fe0.
6. Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S. et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation.* 2005; 112 (8): 1121–1127. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512988.
7. House A.A., Haapio M., Lassus J. et al. Therapeutic

strategies for heart failure in cardiorenal syndromes. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56 (4): 759–773. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.04.012.

8. Opasich C., Cazzola M., Scelsi L. et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2232–2237. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi388.

9. Toblli J.E., Lombrana A., Duarte P. et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1657–1665. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.029.

10. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T. et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (2): 103–112. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.

11. Usmanov R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S. et al. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J. Nephrol.* 2008; 21 (2): 236–242. PMID: 18446719.

12. Beck-da-Silva L., Piardi D., Soder S. et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (4): 3439–3442. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.181.

13. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G. et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (25): 2436–2448. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355.

УДК 616.351-006.6-036: 615.277.3

РОЛЬ ТИМИДИЛАТСИНТЕТАЗЫ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТИВНОГО ФАКТОРА НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

Юсиф Рауф оглы Алиев*, Лейла Арастун кызы Меликова,
Афлатун Худкар оглы Керимов, Эльнара Эльдар кызы Багирова,
Сабина Гамбар кызы Мехдизаде

Национальный онкологический центр, г. Баку, Азербайджан

Поступила 15.05.2017; в печать 10.06.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-576

Цель. Изучить степень экспрессии гена тимидилатсинтетазы в биопсийном материале у больных раком прямой кишки, перенёвших неoadьювантную радиохимиотерапию.

Методы. Проведён анализ лечения 101 больного местнораспространённым раком прямой кишки (T3–4, N0–2, M0). Определение уровня экспрессии гена тимидилатсинтетазы проводили методом полимеразной цепной реакции. Для выделения рибонуклеиновой кислоты были использованы реагенты фирмы Qiagen (RNA easy FFPEkit; Qiagen, GmbH, Germany).

Результаты. Стадия патоморфоза опухоли TRG 1 была отмечена у 23 (22,7%) больных, TRG 2 выявлена у 31 (30,7%) больного, TRG 3 — у 32 (31,7%) больных, полный клинический ответ (то есть полная резорбция опухоли — TRG 4) — у 15 (14,9%) пациентов. Анализ экспрессии гена тимидилатсинтетазы у больных со слабой реакцией на химиолучевую терапию показал, что в 34,8% случаев была отмечена высокая экспрессия, в то время как у 65,2% больных — низкая. Среди пациентов с полным клиническим ответом отмечено значительное преобладание больных с высокой экспрессией гена тимидилатсинтетазы — 73,3%, а у 26,7% больных с патоморфозом 4-й степени зарегистрирована низкая экспрессия данного гена. У больных со степенью регресса опухоли 2 и 3 выраженной разницы в соотношении больных не было. Наиболее выраженное соотношение пациентов в зависимости от степени экспрессии тимидилатсинтетазы отмечено у больных с отсутствием ответа