

Терапевтична корекція анемії у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу препаратами заліза в комбінації з кверцетином

О. С. Єрмак, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, П. І. Ринчак, Г. Ю. Титова

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, анемія, препарати заліза, кверцетин.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 5(104). – С. 570–576

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.5.110090

E-mail: alexandra.yermak@gmail.com

Мета роботи – оцінити ефективність корекції анемії у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу препаратами заліза порівняно з їх поєднанням із кверцетином за допомогою характеристики клініко-кардіогемодинамічного статусу, показників еритропоезу та цитокінів.

Матеріали та методи. Обстежили 120 хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця з анемією. Хронічна серцева недостатність II функціонального класу діагностована в 49 пацієнтів, III функціонального класу – 42 і IV функціонального класу ФК – у 29 хворих. Виділили дві групи хворих із хронічною серцевою недостатністю та анемією, перша отримувала стандартну терапію та препарати заліза, другій групі додатково призначався кверцетин. Визначали рівень гемоглобіну, сироваткового заліза, феритину та еритропоетину, цитокінний статус за даними інтерлейкіну-1 β і фактора некрозу пухлини- α , морфофункціональні параметри лівого шлуночка.

Результати. Після терапії в I групі вірогідно збільшилася кількість еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, сироваткового заліза на 5,3, 20,3, 12,8, 40,2 % відповідно, в II групі – на 9,2, 25,6, 14,2, 62,4 % відповідно. Рівень еритропоетину до початку терапії в обох групах вірогідно перевищував показники контролю, після лікування він вірогідно знизився в I групі на 20,4 %, в II – на 28,2 %. Вірогідне збільшення рівнів фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-1 β визначалось в обох групах хворих із хронічною серцевою недостатністю та анемією. В результаті терапії в I групі рівень фактора некрозу пухлини- α вірогідно знизився на 14,2 %, інтерлейкіну-1 β – на 6,5 %, у II – на 26,6 і 28,1 % відповідно. У I групі вірогідно знизились показники кінцевого діастолічного розміру на 7,7 %, кінцевого діастолічного об'єму – на 9,5 %, та показники тесту 6-хвилинної ходьби на 19,4 %, а параметри якості життя – на 24,2 %. У II групі кінцевий діастолічний розмір знизився на 11,3 %, кінцевий діастолічний об'єм – на 10,2 %, кінцевий систолічний розмір – на 9,4 %, кінцевий систолічний об'єм – на 13,6 %, фракція викиду збільшилась на 18,3 %, дистанція тесту 6-хвилинної ходьби поліпшилась на 34,0 %, а показники якості життя – на 32,9 %.

Висновки. Виявили, що корекція анемії у хворих із хронічною серцевою недостатністю поєднанням стандартної терапії та препаратів заліза супроводжувалась збільшенням кількості еритроцитів, гемоглобіну, рівня заліза, зниженням збільшених значень еритропоетину, феритину, фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-1 β . Сприятливі зміни еритропоезу супроводжувались позитивною динамікою морфофункціональних показників міокарда, дистанції, що проходили при тесті 6-хвилинної ходьби, показників якості життя. Кверцетин, включений у схему терапії хворих із хронічною серцевою недостатністю з анемічним синдромом, потенціював гемопоетичні та гемодинамічні ефекти терапії.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, анемия, препараты железа, кверцетин.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 5(104). – С. 570–576

Терапевтическая коррекция анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза препаратами железа в сочетании с кверцетином

А. С. Єрмак, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, П. І. Ринчак, А. Ю. Титова

Цель работы – провести оценку эффективности коррекции анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза препаратами железа в сравнении с их сочетанием с кверцетином с помощью характеристики клинико-кардиогемодинамического статуса, показателей эритропоеза и цитокинов.

Материалы и методы. Обследовано 120 больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца с анемией. Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса диагностирована у 49 пациентов, III функционального класса – у 42 и IV функционального класса – у 29 больных. Выделены две группы больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией. Первая получала стандартную терапию и препараты железа, второй группе дополнительно назначался кверцетин. Определяли уровень гемоглобина, сывороточного железа, ферритина и эритропоетина.

Результаты. После проведенной терапии в первой группе достоверно увеличилось количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа на 5,3, 20,3, 12,8, 40,2 % соответственно, во II группе – 9,2, 25,6, 14,2, 62,4 % соответственно. Уровень эритропоетина до начала терапии в обеих группах достоверно превышал показатели контроля, после лечения он достоверно снизился в I группе на 20,4 %, во II – на 28,2 %. Достоверное повышение уровня фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β определялось в обеих группах больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией. В результате проведенной терапии в первой группе уровень фактора некроза опухоли- α достоверно снизился на 14,2 %, интерлейкина-1 β – на 6,5 %, во II – на 26,6 и 28,1 % соответственно. В первой группе достоверно снижались показатели конечного диастолического размера на 7,7 %, конечного диастолического объема – на 9,5 %, конечного систолического размера – на 7,9 %, конечного систолического объема – на 7,5 %, выросли фракция выброса на 14,4 % и показатели теста 6-минутной ходьбы на 19,4 %, а показатели качества жизни – на 24,2 %. Во II группе конечный диастолический размер снизился на 11,3 %, конечный диастолический объем – на 10,2 %, конечный систолический

размер – на 9,4 %, конечный систолический объём – на 13,6 %, фракция выброса увеличилась на 18,3 %, дистанция теста 6-минутной ходьбы улучшилась на 34,0 %, а показатели качества жизни – на 32,9 %.

Выводы. Выявлено, что коррекция анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью сочетанием стандартной терапии и препаратов железа сопровождалась увеличением количества эритроцитов, гемоглобина, уровней железа, снижением исходно увеличенных значений эритропоэтина, ферритина, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β . Благоприятные сдвиги эритропоэза сопровождались положительной динамикой морфофункциональных показателей миокарда, дистанции, проходимой при тесте 6-минутной ходьбы, показателей качества жизни. Кверцетин, включённый в схему терапии больных с хронической сердечной недостаточностью с анемическим синдромом, потенцировал гемопоэтические и гемодинамические эффекты терапии.

Therapeutic correction of anemia in patients with chronic heart failure of ischemic origin with iron's drugs in combination with quercetin

O. S. Yermak, P. G. Kravchun, N. G. Ryndina, P. I. Rynchak, G. Yu. Titova

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of anemia's correction in patients with chronic heart failure of ischemic genesis with iron's drugs in comparison with their combination with quercetin based clinical, cardiohemodynamic characteristic, indicators of erythropoiesis and cytokines.

Materials and methods. There were examined 120 patients with chronic heart failure due to ischemic heart disease and anemia. Chronic heart failure FC II diagnosed in 49 patients, III FC – 42 and FC IV – 29. Patients with CHF and anemia were divided in 2 groups. 1 group received standard therapy and iron's drugs, the 2 group was additionally assigned quercetin. Hemoglobin, serum iron, erythropoietin and ferritin levels were evaluated.

Results. After the therapy, the level of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, serum iron in the first group increased by 5.3, 20.3, 12.8, 40.2 %, respectively, in the II group – by 9.2, 25.6, 14.2 and 62.4 % respectively. The level of erythropoietin before the onset of therapy in both groups significantly exceeded the control indices. After treatment it significantly decreased in the I group by 20.4 %, in II – by 28.2 %. A significant increase of the level of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β was determined in both groups of patients with chronic heart failure and anemia. In first group level of tumor necrosis factor- α significantly decreased by 14.2 %, interleukin-1 β – on 6.5 %, in II group – by 26.6 % and 28.1 % respectively after the treatment. In the first group the end-diastolic diameter was significantly decreased by 7.7 %, the end-diastolic volume by 9.5 %, the end-systolic diameter by 7.9 %, the end systolic volume by 7.5 %, the ejection fraction increased by 14.4 % and indicators of a 6-minute walk test by 19.4 %, quality of life parameters by 24.2 %, in II group the end diastolic diameter decreased by 11.3 %, the end diastolic volume by 10.2 %, the end systolic diameter by 9.4 %, the end systolic volume by 13.6 %, the ejection fraction increased by 18.3 %, the distance of 6-minute walk test improved by 34.0 % the quality of life parameters by 32.9 %.

Conclusions. It has been detected, that anemia's correction in patients with CHF, who received combination of standard treatment with iron's drugs accompanied by an increase in the level of erythrocytes, hemoglobin, iron, and decreased level in the initially increased levels of erythropoietin, ferritin, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β . Favorable changes in erythropoiesis were accompanied by a positive dynamics of the morphofunctional parameters of the myocardium, the distance during the 6-minute walk test and the quality of life indicators. Quercetin, included in the scheme of therapy of patients with chronic heart failure and anemic syndrome, potentiated hematopoietic and hemodynamic effects of therapy.

Key words:
chronic heart failure, anemia, hematinics, quercetin.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (5), 570–576

Анемія – найпоширеніший коморбідний стан та ускладнення хронічної серцевої недостатності (ХСН). Це стан, безсумнівно, погіршує прогноз, ускладнюючи перебіг кардіологічних захворювань і збільшуючи смертність. Однак щодо поширеності анемії та адекватності її корекції є багато невирішених питань, котрі пов'язані з недостатньо чіткими уявленнями про її патогенез і неоднозначністю результатів клінічних досліджень із використанням препаратів, що стимулюють еритропоєз (еритропоєтинів), і з малою кількістю та різним дизайном досліджень із застосуванням препаратів заліза. Поширеність анемії при ХСН, згідно з результатами багатоцентрових досліджень, становить 10–55 % [1–2]. У численних дослідженнях відзначається висока поширеність анемії та прямий зв'язок із захворюваністю, смертністю при ХСН. Генез анемії – мультифакторний, є відомості про вплив коморбідних станів – захворювань нирок, що супроводжується зниженням синтезу ендogenous еритропоєтину (ЕПО) внаслідок ниркової недостатності зі зниженням чутливості до нього кісткового мозку. Відводиться роль порушенню всмоктування заліза та вітамінів у кишківнику, наявності гемодилуції, підвищенню рівня прозапальних цитокінів, а також дефіциту фолатів, В12

[1]. Патогенетичні механізми анемії внаслідок, власне, ХСН зумовлені дефіцитом заліза (ДЗ), мальабсорбцією, кахексією, індукованою імунзапальними механізмами, анемією хронічного захворювання (АХЗ), гемодилуцією, а також ятрогенними причинами: прийманням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), котрий зменшують синтез еритропоєтину в нирках, та аспірину, що викликає мікрокровотрати [1,2]. У більшості досліджень показано, що зниження рівня гемоглобіну при ХСН тісно корелює з функціональним класом (ФК) і ступенем тяжкості ХСН, несприятливим її прогнозом, що проявляється збільшенням частоти госпіталізацій і летальності [3,4]. Механізмами впливу анемії на серцево-судинну систему (ССС) є стійка ішемія міокарда, зниження доставки кисню до периферичних тканин, збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), стійка вазоконстрикція [4]. Корекція анемії при ХСН має важливе значення як для поліпшення суб'єктивних, функціональних результатів лікування, так і для оптимізації довгострокового прогнозу. Переконаливо доведено ефективність рекомбінантного еритропоєтину або його комбінації з препаратами заліза при лікуванні анемії у хворих із ХСН і нирковою дисфункцією [5].

Підставою для застосування еритропоєтину є

переважно нормохромна та нормоцитарна анемія при ХСН, а також АХЗ, у лікуванні якої найефективнішими є препарати еритропоєтину. Не менш важливий аспект терапевтичної ефективності еритропоєтину при ХСН – плейотропні кардіопротекторні властивості еритропоєтину, що сприяють антиапоптозу ендотелію, регресії гіпертрофії лівого шлуночка, збільшенню фракції викиду (ФВ), толерантності до фізичного навантаження [5]. Поряд із тим негативними сторонами лікування еритропоєтином анемії при ХСН є фармакоеконімічні аспекти, що пов'язані з його високою вартістю, а також можливість протромботичного ефекту, активації тромбоцитів, гіпертензивної реакції, підвищення гематокриту [6]. З огляду на те, що анемія при ХСН характеризується в ряді досліджень дефіцитом заліза абсолютним (ЗДА) або перерозподільним (АХЗ), лікування внутрішньовенними або пероральними препаратами заліза супроводжувалось позитивною динамікою стану хворих: поліпшенням якості життя, функції міокарда, показників еритропоєзу.

Мета роботи

Оцінити ефективність корекції анемії у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу препаратами заліза порівняно з їх поєднанням із кверцетином за допомогою характеристики клініко-кардіогемодинамічного статусу, показників еритропоєзу та цитокінів.

Матеріали і методи дослідження

На базі кардіологічного та інфарктного відділень міської клінічної лікарні № 27 м. Харків обстежили 120 хворих із ХСН на тлі ІХС та анемією, що розвилася на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС). З дослідження були виключені хворі з гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарда, захворюваннями, котрі могли стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, хронічною хворобою нирок, онкологічними захворюваннями, з діагностованими напередодні госпіталізації або у стаціонарі кровотечами.

З обстежених – 53 (44,1 %) чоловіки та 67 (55,9 %) жінок, середній вік становив $66,7 \pm 15,7$ року. ХСН II ФК діагностували в 49 пацієнтів, III ФК – у 42 і IV ФК – у 29 хворих (NYHA).

Діагноз анемії встановлювали відповідно до критеріїв Медичного комітету зі стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації гемоглобіну у венозній крові менше ніж 120 г/л для жінок і менше ніж 130 г/л для чоловіків [7].

Тривалість анамнезу ХСН на тлі ІХС коливалася від 3 до 18 років, в середньому 11,7 року, 45 хворих (37,5 %) раніше перенесли гострий інфаркт міокарда, який у трьох пацієнтів (6,67 %) ускладнився хронічною ανεверізмою серця. Гіпертонічна хвороба спостерігалась у 76 (64,17 %) хворих, яких обстежили. Стабільну стенокардію II–III ФК діагностували у 53 (44,17 %) осіб. Фібриляція передсердь спостерігалась у 31 (25,83 %) хворого (постійна форма у 19 (15,83 %) пацієнтів, персистуюча – у 12 (10,12 %) хворих). На цукровий діабет страждали 19 (15,83 %) осіб.

Контрольну групу становили 14 хворих на ішемічну хворобу серця з ХСН I–II ФК без ознак анемії.

Хворі мали такі методи обстеження: клінічний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, коагулограма, ліпідний профіль, печінкові проби, визначення гематокриту, рівнів сечовини та креатиніну сироватки крові, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft–Gault. З інструментальних методів обстеження здійснили електрокардіографію, рентген-дослідження органів грудної клітини, ехокардіографію, УЗД печінки, нирок, за необхідності виконувалась фіброгастроудоденоскопія.

Стан кардіогемодинаміки вивчався методом двомірної ехокардіографії на апараті «Радмір М» (TN628A) з визначенням таких показників: КДР (кінцевий діастолічний розмір), КДО (кінцевий діастолічний об'єм), КСР (кінцевий систолічний розмір), КСО (кінцевий систолічний об'єм), ФВ. Оцінювання функціонального стану серцево-судинної системи здійснили за допомогою тесту 6-хвилинної ходьби, якості життя – за Мінесотським опитувальником якості життя хворих на хронічну серцеву недостатність (MLHFQ).

Визначення концентрації заліза в сироватці крові виконали з використанням тесту «Залізо Хромазуrol У СР Моно» («Біофарма», Київ) колориметричним методом на фотометрі медичному аналітичному «Мефа 8001». Імуноферментними методами визначали концентрацію феритину в сироватці крові з використанням набору реагентів «ІФА-феритин» (ЗАТ Алкор Біо, Санкт-Петербург, Російська Федерація), еритропоєтину, фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) з використанням наборів реагентів «ProCon EPO-HS», «ProCon TNF alpha» та «ProCon IL-1 β » (ТОВ «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Російська Федерація). Імуноферментний аналіз здійснили на приладі «Stat Fax 303 Plus».

Хворі отримували ІАПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), бета-адреноблокатори, діуретики, серцеві глікозиди, нітрати, статини, антиагреганти, метаболічну терапію, за додатковими показниками – антиаритмічні засоби. У досліджувальній групі хворих виявили комбінацію анемії хронічного захворювання та залізодефіцитної анемії з достатнім депозитним ресурсом за умов браку функціонуючого, доступного для еритропоєзу фонду заліза, що детально описано нами у попередніх роботах [8]. Цей факт зумовив можливість залучення препаратів заліза до схеми терапії. Хворі з анемією легкого й середнього ступеня тяжкості отримували пероральний комбінований препарат, що містить заліза фумарат 305 мг, кислоту фолієву 75 мг, ціанкобаламін 5 мг, кислоту аскорбінову 75 мг. Хворі з анемією тяжкого ступеня отримували препарат заліза сахарата внутрішньовенно (в/в). Підбір дози здійснювався з розрахунку 5–7 мг/кг/добу елементарного заліза.

Частина пацієнтів із ХСН та анемією (крім стандартної терапії та феротерапії) отримували антиоксидант і кардіопротектор кверцетин (0,5 в/в крапельно на 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 10 днів), потім у гранулах по 2 грами всередину двічі на добу, протягом 20–30 днів).

Контроль динаміки терапії здійснювали через 30 днів за клінічними, біохімічними, ехокардіографічними даними.

Результати статистично опрацювали з використанням пакета статистичних програм MathCAD і Microsoft Excel. Дані представлені у вигляді середніх величин,

стандартного відхилення. Статистична значущість різних середніх визначена за F-критерієм Фішера. Відмінності вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Згідно з даними, що отримали раніше, в пацієнтів із ХСН та анемією зі зростанням тяжкості ХСН знижувались рівні гемоглобіну, сироваткового заліза, збільшувались показники еритропоєтину, ФНП- α , інтерлейкіну-1 β , але підвищення вмісту сироваткового феритину відбувалось незалежно від ФК ХСН. Центральне місце в патогенезі анемії при ХСН посідає брак заліза, зумовленого як ЗДА, так і АХЗ, а також їхнім поєднанням [6]. Якщо лікування ЗДА проводиться препаратами заліза, то феротерапія АХЗ малоефективна, бо залізо погано всмоктується, а залізо, що всмоктувалось, тільки наповнює перевантажену ретикуло-ендотеліальну систему (РЕЗ) і створює небезпеку гемосидерозу. Препарати еритропоєтину або їхня комбінація з залізом, що використовуються при лікуванні як АХЗ, так і анемії у хворих із ХСН, мають свої переваги та недоліки, що було відзначено вище. З огляду на те, що у структурі анемічного синдрому при ХСН відбувається поєднання ЗДА й АХЗ, в цьому дослідженні поряд із препаратами заліза та з метою можливого потенціювання їхнього ефекту був використаний антиоксидант кверцетин, що володіє широким спектром кардіопротекторних та антиоксидантних властивостей.

Виділено дві групи хворих із ХСН та анемією: перша ($n = 61$) отримувала стандартну терапію та препарати заліза (I група), хворим другої групи ($n = 59$) додатково призначався кверцетин (II група). За демографічними, клінічними, біохімічними, терапевтичними критеріями обидві групи були зіставні (табл. 1).

У таблиці 2 представлені результати впливу терапії анемії у хворих із ХСН на показники гемопоєзу, кардіо-гемодинаміки, функціонального стану ССС. Після здійсненої терапії відбувалось вірогідне збільшення кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, сироваткового заліза в першій групі на 5,3, 20,3, 12,8, 40,2 % відповідно. У пацієнтів другої групи, які отримували окрім феротерапії кверцетин, динаміка цих показників виявилась більш значущою та відрізнялась від початкових даних на 9,2, 25,6, 14,2, 62,4 % відповідно.

Значення феритину в обох групах до лікування було вірогідно вище норми, що є характерною рисою АХЗ. Унаслідок імунізаційної активації, що властива як ХСН, так і АХЗ, феритин, котрий знаходиться в активованих інтерфероном макрофагах, моноцитах, відрізняється здатністю швидко захоплювати, але повільно вивільняти залізо, тому поряд зі зниженням сироваткового заліза рівень феритину в крові збільшується. Отримане в результаті терапії анемії у хворих із ХСН вірогідне зниження рівня феритину в першій групі на 15,4 %, у другій – на 16,5 % та збільшення сироваткового заліза на 40,2 % та 62,4 % відповідно свідчать про зменшення блокування виходу запасів заліза з макрофагів, поліпшення його реутилізації та посилене виділення до циркуляції.

Рівень еритропоєтину до початку терапії в обох групах вірогідно перевищував показники контролю, після лікування відбувалось вірогідне зниження еритропоєтину в першій групі на 20,4 %, у другій – на 28,2 %. Дані

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів ХСН з анемією залежно від терапії (M \pm m)

Характеристики	I група (n = 61) (стандартна терапія + залізо)	II група (n = 59) (стандартна терапія + залізо + кверцетин)
Вік, роки	63,7 \pm 13,7	66,2 \pm 15,4
Стать:		
чоловіча, n	23	22
жіноча, n	38	37
Анамнез:		
– гіпертонічна хвороба	68,7 %	71,3 %
– цукровий діабет	13,2 %	16,1 %
– інфаркт міокарда	36,7 %	39,2 %
– порушення ритму	74,3 %	70,1 %
– порушення провідності	38,4 %	42,6 %
Сумарний ФК ХСН	2,65 \pm 0,54	2,72 \pm 0,82
Лабораторні показники:		
– еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	4,0 \pm 0,22	3,9 \pm 0,23
– гемоглобін, г/л	90,6 \pm 4,1	90,7 \pm 4,4
– гематокрит, %	39,0 \pm 3,9	39,4 \pm 3,5
– КП, Од	0,77 \pm 0,04	0,77 \pm 0,03
– МКВ, Фл	85,3 \pm 1,1	85,4 \pm 1,3
– МСН, Пг/ер.	29,2 \pm 1,4	29,3 \pm 1,5
– МСНС, Г/дл	29,3 \pm 1,2	29,5 \pm 1,4
– кліренс креатиніну, мл/хв/1,73 м ²	97,54 \pm 5,4	95,91 \pm 8,8
– натрій, ммоль/л	142,0 \pm 2,4	141,3 \pm 1,6
– калій, моль/л	4,32 \pm 0,91	4,43 \pm 0,87
Стандартна терапія:		
– діуретики	76,7 %	73,8 %
– ІАПФ/АРА II	92,6 %	92,8 %
– β -адреноблокатори	33,8 %	30,6 %
– дігосин	53,8 %	59,4 %
– пролонговані нітрати	28,4 %	25,0 %
– антагоністи альдостерону	17,0 %	19,4 %

наукової літератури щодо рівня еритропоєтину при ХСН суперечливі. У ряді досліджень виявлено найнижчий його рівень, що пояснюють із позицій кардіоренального синдрому, однак в останні роки частіше з'являються повідомлення про збільшення значень еритропоєтину при ХСН, що протікає з анемією. Це є невіддільною ознакою АХЗ і пояснюється реакцією на гіпоксію та імунізаційну активацію [6]: фактор індукції гіпоксії (HIF-1 α) активує виділення еритропоєтину та викликає значне збільшення його синтезу в печінці, де в нормальних умовах без гіпоксії його синтез відбувається в незначних кількостях. Крім того, високий рівень ФНП- α , ІЛ-1 β на рівні еритробластів різними способами блокує утворення еритроцитів у кістковому мозку, знижує життєздатність еритроцитів, робить недоступними гемопоетичні фактори для клітин-попередників, індукує апоптоз в еритроїдних клітинах-попередниках із подальшим розвитком еритропоєтинрезистентності. Отже, при лікуванні анемії у хворих із ХСН зниження початково збільшеного рівня еритропоєтину свідчить про подолання еритропоєтинрезистентності та поліпшення еритропоєзу на рівні клітин-попередників.

Вірогідне збільшення рівнів ФНП- α , інтерлейкіну-1 β визначалося в обох групах хворих із ХСН та анемією, в результаті терапії в першій групі рівень ФНП- α вірогідно знизився на 14,2 %, ІЛ-1 β – на 6,5 %, у другій – на 26,6 і 28,1 % відповідно. Відомо, що цитокіни (ФНП- α , ІЛ-1 β , інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерферон- γ (ІФН- γ)) виступають у ролі основних факторів регуляції поліпотентної

Таблиця 2. Показники еритропоезу, ФНП- α , ІЛ-1 β , функціонально-морфологічного стану серцево-судинної системи при лікуванні анемії у хворих ХСН коронарогенного генезу (M \pm m)

Показник, одиниці вимірювань	Контроль	I група (стандартна терапія + залізо)		II група (стандартна терапія + залізо + кверцетин)	
		До лікування (n = 30)	Після лікування (n = 31)	До лікування (n = 31)	Після лікування (n = 28)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,4 \pm 0,12	4,0 \pm 0,22	4,21 \pm 0,24*	3,9 \pm 0,23	4,26 \pm 0,22*
Гемоглобін, г/л	126,4 \pm 10,2	90,6 \pm 4,1	109 \pm 5,2*	90,7 \pm 4,4	113,9 \pm 4,7*
Гематокрит, %	45,1 \pm 4,2	39,0 \pm 3,9	44,0 \pm 3,8*	39,4 \pm 3,5	45,0 \pm 3,8*
КП	0,91 \pm 0,04	0,77 \pm 0,04	0,85 \pm 0,04*	0,77 \pm 0,03	0,86 \pm 0,04*
Сироваткове залізо, мкмоль/л	17,8 \pm 4,3	9,7 \pm 3,5	13,6 \pm 3,9*	9,3 \pm 3,8	15,1 \pm 4,1*
Феритин сироватки крові, нг/мл	118,7 \pm 36,3	234 \pm 24,6	198 \pm 28,5*	230 \pm 23,7	192 \pm 28,5*
Еритропоетин, мЕг/мл	14,5 \pm 3,2	42,9 \pm 3,1	34,0 \pm 3,8*	43,3 \pm 3,6	31,1 \pm 3,2*
Фактор некрозу пухлини α , пкг/мл	55,4 \pm 14,6	288 \pm 29,4	247 \pm 34,1*	289 \pm 30,1	212 \pm 27,5*
Інтерлейкін 1 β , пкг/мл	52,2 \pm 9,2	155 \pm 16,7	145 \pm 16,2*	153 \pm 14,7	110 \pm 13,4*
КДД, см	4,92 \pm 0,14	5,75 \pm 1,2	5,31 \pm 0,9	5,68 \pm 0,84	5,04 \pm 0,18
КДО, см ³	120 \pm 5,2	148,5 \pm 12,4	134,5 \pm 21,7	152,7 \pm 17,6	137,2 \pm 15,3
КСД, см	3,83 \pm 2,18	4,35 \pm 1,3	4,01 \pm 0,2	4,38 \pm 0,11	3,97 \pm 0,16
КСО, см ³	69,1 \pm 4,2	84,8 \pm 9,4	78,5 \pm 8,4	83,7 \pm 5,3	72,4 \pm 7,9
ФВ, %	57,9 \pm 2,18	40,45 \pm 4,3	47,25 \pm 2,57	41,13 \pm 2,6	50,3 \pm 1,62
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	462 \pm 24,3	171,8 \pm 21,6	212,7 \pm 25,6	183,4 \pm 18,3	286 \pm 23,7
Якість життя, бали	11,4 \pm 4,6	57,5 \pm 4,2	43,6 \pm 5,1	52,4 \pm 3,8	35,2 \pm 5,1

*: p < 0,05;

**: p < 0,01 при порівнянні з показниками до лікування.

стовбурової клітини, сприяють скороченню термінів життя еритроцитів, порушують формування еритроїдного паростка у відповідь на еритропоетин, гальмують мобілізацію запасів заліза з ретикуло-ендотеліальної тканини, впливають на утворення та функцію еритропоетичних чинників, передусім феритину й еритропоетину. Цитокіни відіграють роль «негативних регуляторів» еритропоезу як при АХЗ, так і у хворих ЗДА. З іншого боку, активація каскаду цитокінів, що характерна для ХСН, володіє широким спектром деструктивних і негативних ефектів на серцево-судинне ремоделювання, гіпертрофію міокарда, апоптоз, ендотеліальну дисфункцію, міокардіальні та периферичні метаболічні процеси, й одним із наслідків надмірної експресії цитокінів є розвиток анемічного синдрому у хворих із ХСН.

В результаті здійсненої терапії поряд із поліпшенням гематологічного статусу, показників еритропоезу, зниженням активності медіаторів запалення відбувались позитивні зміни кардіогемодинаміки, функціональних показників та якості життя. У першій групі вірогідно знизилась показники КДР на 7,7 %, КДО – на 9,5 %, КСР – на 7,9 %, КСО – на 7,5 %, поліпшилась інотропна функція міокарда на 14,4 %, показники тесту 6-хвилинної ходьби – на 19,4 %, якості життя – на 24,2 %. У другій групі хворих із ХСН та анемією, які отримували кверцетин, відбувалось більш значне поліпшення показників кардіогемодинаміки (КДР знизився на 11,3 %, КДО – на 10,2 %, КСР – на 9,4 %, КСО – на 13,6 %, ФВ збільшилась на 18,3 %), толерантності до фізичного навантаження (показники тесту 6-хвилинної ходьби поліпшились на 34,0 %), якості життя – на 32,9 %. Зіставлення результатів терапії в першій групі хворих, які отримували стандартну терапію та препарати заліза, і другої групи хворих із ХСН з анемією, яким додатково призначили кверцетин, показало найбільш виражену динаміку всіх параметрів у пацієнтів, які отримували кверцетин.

Кверцетин – біофлавоноїд, володіє вираженим антиоксидантним ефектом, що зумовлений здатністю

«гасити» радикали ОН й О₂ та, як скавенджер вільних радикалів, усувати продукти пероксидації, захищати ліпідний бішар клітинних мембран від ушкоджень. Водночас кверцетин притаманні властивості активувати антиоксидантні ферменти, інгібувати синтез лейкотрієнів, блокувати проведення та реалізацію сигналу в кальцій-мобілізуючій системі, активувати аденілатциклазний каскад [9].

Крім антиоксидантних властивостей кверцетин спричиняє імуномодулюючий ефект: зменшує шкідливу дію ФНП- α шляхом пригнічення індукованого ФНП- α , підвищення адгезивності ендотелію та ФНП- α -залежної адгезії цитотоксичних нейтрофілів до ендотеліальних клітин, блокади протеїнази С, через яку активується вплив ФНП- α на ендотелій. Доведені кардіопротекторні, вазодилатуючі, протисклеротичні, антиагрегантні, антиаритмічні, антиішемічні дії кверцетину, його здатність зменшувати післяреперфузійні ушкодження, підсилювати інотропну функцію міокарда [9,10].

Можна припустити, що при анемічному синдромі у хворих із ХСН кверцетин впливає на еритропоез передовсім за допомогою модуляції активності цитокін-індукованих механізмів: зниження рівня ФНП- α , ІЛ-1 β , усуває ретикулоендотеліальну блокаду заліза, поліпшує реутилізацію заліза, зменшує надлишкові запаси феритину. Кверцетин зменшує еритропоетинрезистентність шляхом протизапальної, антигіпоксичної дії, підвищення чутливості еритроїдних клітин до еритропоетину. Отже, кверцетин потенціює ефективність феротерапії анемії при ХСН як внаслідок кардіопротекції та поліпшення системної кардіогемодинаміки, так і в результаті послаблення цитокін-опосередкованих порушень еритропоезу та сприятливих зрушень клініко-гематологічного статусу.

Висновки

1. Корекція анемії у хворих із хронічною серцевою недостатністю поєднанням стандартної терапії з препа-

ратами заліза призводила до збільшення кількості еритроцитів, гемоглобіну, рівнів заліза, зниження початково збільшених значень еритропоєтину, феритину, фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-1 β .

2. Сприятливі зрушення еритропоезу супроводжувались позитивною динамікою морфофункціональних показників міокарда, дистанції 6-хвилинної ходьби та параметрів якості життя.

3. Додавання кверцитину у схему терапії анемії до пероральних препаратів заліза у хворих із хронічною серцевою недостатністю асоціювалось більш позитивною динамікою порівняно з використанням препаратів заліза шляхом кардіогемодинамічних, імуноталічних параметрів, показників гемограми та ферокінезу.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні персоналізованих підходів терапії у хворих з анемічним синдромом при ХСН.

Список літератури

- [1] Курята О. В. Агрегационные свойства тромбоцитов и клиническая картина хронической сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца, при сочетании с железодефицитной анемией в динамике лечения парентеральной формой трехвалентного железа / О. В. Курята, И. Л. Караванская, Л. К. Караванская // Український медичний часопис. – 2016. – №4(114). – С. 77–81.
- [2] Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure / K. Swedberg, J. B. Young, I. S. Anand et al. // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 1210–1219.
- [3] Iron status in patients with chronic heart failure / E. A. Jankowska, J. Malyszko, H. Ardehali et al. // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34(11). – P. 827–834.
- [4] Ларина В. Н. Клинические проявления анемического синдрома и его значение в течении хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста / В. Н. Ларина, Б. Я. Барт // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №3. – С. 53–58.
- [5] Рудык Ю. С. Анемический синдром при хронической сердечной недостаточности / Ю. С. Рудык, А. В. Болотских // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2012. – №1. – С. 42–47.
- [6] Kleijn L. Erythropoietin and heart failure: the end of a promise? / L. Kleijn, B. D. Westenbrink, P. van der Meer // European Journal of Heart Failure. – 2013. – Vol. 15. – P. 479–481.
- [7] Комплексная оценка степени отклонения параметров метаболизма железа и эритропоэтина у анемичных больных с хронической сердечной недостаточностью: фокус на диабетическую нефропатию / П. Г. Кравчун, Н. Г. Рындина, В. Д. Бабаджан и др. // Проблеми ендокринної патології. – 2014. – №3. – С. 41–47.
- [8] Рындина Н. Г. Особенности структуры анемического синдрома у хворих на хронічну серцеву недостатність різного функціонального класу / Н. Г. Рындина // Одеський медичний журнал. – 2013. – №3(137). – С. 49–52.
- [9] Пархоменко А. Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин® у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кокухов // Український медичний часопис. – 2014. – №4(102). – С. 71–76.
- [10] Кравчун П. Г. Динамика уровней лейкотриена C₄, факторов неспецифического воспаления, маркеров оксидативного стресса, кардиогемодинамики при включении водорастворимой формы кверцитина в терапию острой сердечной недостаточности / П. Г. Кравчун, Л. А. Лапшина, В. И. Золотайкина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2012. – №4(123). – Вып. 17. – С. 100–109.
- [2] Swedberg, K., Young, J. B., Anand, I. S., Cheng, S., Desai, A. S., Diaz, R., et al. (2013). Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*, 368, 1210–1219. doi: 10.1056/NEJMoa1214865.
- [3] Jankowska, E. A., Malyszko, J., Ardehali, H., Koc-Zorawska, E., Banasiak, W., von Haehling, S., et al. (2013). Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.*, 34(11), 827–834. doi: 10.1093/eurheartj/ehs377.
- [4] Larina, V. N., & Bart, B. Ia. (2014). Klinicheskie proyavleniya anemicheskogo sindroma i ego znachenie v techenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh pozhilogo vozrasta [Clinical manifestations of anemia syndrome and its significance in the course of chronic heart failure in elderly patients]. *Terapevticheskij arkhiv*, 86(3), 53–58. [in Russian].
- [5] Rudyk, Yu. S., & Bolotskikh, A. V. (2012). Anemicheskij sindrom pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Anemic syndrome in chronic heart failure]. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*, 1, 42–47. [in Russian].
- [6] Kleijn, L., Westenbrink, B. D., & van der Meer, P. (2013). Erythropoietin and heart failure: the end of a promise? *European Journal of Heart Failure*, 15, 479–481. doi: 10.1093/eurjhf/hft058.
- [7] Kravchun, P. G., Ryndina, N. G., Babadjan, V. D., Pashtiani, R. V., & Litvinenko, E. Yu. (2014). Kompleksnaya ocenka stepeni otkloneniya parametrov metabolizma zheleza i e'ritropoe'tina u anemichnikh bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu: fokus na diabeticheskuyu nefropatiyu [Complex assessment of deviations of the parameters of iron metabolism and erythropoietin in anemic patients with chronic heart failure: focus on diabetic nephropathy]. *Problemy endokrinnoj patologii*, 3, 41–47. [in Russian].
- [8] Ryndina, N. G. (2013). Osoblyvosti struktury anemichnogo syndromu u khvorykh na khronichnu sertsevu nedostatnist riznoho funktsionalnogo klasu [Structure of anemic syndrome in patients with chronic heart failure of different functional class]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 3(137), 49–52. [in Ukrainian].
- [9] Parhomenko, A. N., & Kozhukhov, S. N. (2014). Rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya po izucheniyu perenosimosti i e'fektivnosti preparata Korvitiin® u pacientov s zastojnoi serdechnoy nedostatochnosti i sistolicheskoy disfunkciei levogo zheludochka [Results of an open, randomized study of the tolerability and efficacy of Corvitin in patients with congestive heart failure and left ventricular systolic dysfunction]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 4(102), 71–76. [in Russian].
- [10] Kravchun, P.G., Lapshina, L. A., & Zolotaykina, V. I. (2012) Dinamika urovnej leikotriena C₄, faktorov nespecificeskogo vospaleniya, markerov oksidativnogo stressa, kardiogemodinamiki pri vklucheni vodorastvorimoy formy kvercitiina v terapiyu ostroj serdechnoy nedostatochnosti [Dynamic of levels of factors of non-specific inflammation (TNF- α , IL-6, CRP), markers of oxidative stress, cardiohemodynamics in adding of inhibitors of 5-lypxigenase quercetin in therapy of acute heart failure]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Medicina. Farmaciya»*, 4(123), 17, 100–109. [in Russian].

Відомості про авторів:

Єрмак О. С., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Риндіна Н. Г., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Ринчак П. І., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Титова Г. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Єрмак А. С., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Рындина Н. Г., д-р мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Kuryata, O. V., Karavanskaya, I. L., & Karavanskaya, L. K. (2016). Agregacionnye svojstva trombocitov i klinicheskaya kartina khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti, обусловленной ишемической болезнью сердца, при сочетании с железодефицитной анемией в динамике лечения парентеральной формой трехвалентного железа [Aggregation of platelet and clinical picture of chronic heart failure due to ischemic heart disease, in combination with iron-deficiency anemia during the treatment by parenteral form of ferric]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 4(114), 77–81. [in Russian].

Рынчак П. И., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.
Титова А. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Yermak O. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kravchun P. G., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Ryndina N. G., MD, PhD, DSci, Assistant professor, Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Rynchak P. I., MD, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Titova G. Yu., MD, PhD, Assistant Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 24.04.2017

Після доопрацювання / Revised: 30.05.2017

Прийнято до друку / Accepted: 07.06.2017