

**РАННЕ ВИАВЛЕННЯ ПОРУШЕНЬ СЛУХУ У НОВАРОДЖЕНИХ**  
Дудник В.М., Изюмець О.И., Лобко К.А., Шевчук А.В., Моравская О.А.,  
Гончарук О.С.

В статті показана важливість ранньої діагностики порушень слуха у новонароджених скринінг тестом - ВОАЕ (реєстрація викликаної отоакустичної емісії). Раннє виявлення порушень слуха з наступною реабілітацією є визначаючим фактором для подальшого мовленевого та психоемоційного розвитку дитини. Зберігається велика можливість використовувати залишковий слух шляхом лікування та слухопротезування, що значно ефективніше в перший рік життя.

**Ключові слова:** новонароджені, слух, фактори ризику, аудіологічний скринінг, отоакустична емісія, тугоухість.

**EARL ESTIMATION OF THE RUMOR DISORDERS IN NEWBORNS**

Dudnyk V.M., Izumec O. I., Lobko K. A., Shevchyk A.V.,  
Moravska O.A., Goncharuk O.S.

In the article we presented importance of the earl diagnostic of the hear disorders in newborn due to screening test - COAE (registration caused otoacoustic emission). Earl estimation of the disorders with the next rehabilitation is the main reason of the future talking and psycho-behavioral development of the child. The great ability to use the rest hear possibilities while treatment with hear prosthetics should be increased during the first year of life.

**Key words:** newborns, rumour, risk factors, audiological screening, otoacoustic emission, hard of hearing.

Стаття надійшла 25.02.2013 р.

Рецензент Безшапчний С.Б.

УДК 616.36-005.4, 616.12-008.46

К.Х. Захидова, Ф.А. Кулмев

Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, г. Баку

## АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Обследовано 84 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) NYHA II-IV ФК с анемией. Из них 54 мужчин и 30 женщин. У всех больных диагностировалась анемия при уровне гемоглобина (Hb) у мужчин менее 120 г/л и у женщин менее 110 г/л. Причиной ХСН являлась ИБС (постинфарктный кардиосклероз) n=40, либо ИБС с сахарным диабетом (СД) 2 типа n=10, с артериальной гипертензией (АГ) n=14, либо ИБС +АГ+СД n=10. Коррекция анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ, эффективно устраняет эритропоэтиную недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию у больных ХСН с анемией.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, анемический синдром, эритропоэтин, железодефицит.

Несмотря на то, что анемия сейчас занимает важное место в нашем понимании патогенеза сердечной недостаточности, её структура остается тайной, так как наименее изучена. Анемия широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) - от 7 до 50% и имеет большое клиническое значение [7]. Анемия при ХСН является независимым предиктором смертности. В исследовании PRAISE установлено, что при снижении гематокрита на 1% риск смерти у больных NYHA III-IV функциональный класс (Ф.К.) ХСН риск смерти возрастает на 11% [5]. Результаты метанализа 20 клинических исследований, опубликованных в 2009 году, доказали достоверную ассоциацию анемии с высоким риском смертельного исхода при СН, при этом данные пациенты имели худшую толерантность к нагрузкам III-IV Ф.К. по NYHA и низкую фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [5]. С одной стороны клиницисты акцентировали свое внимание на роли эритропоэтина (ЭПО), его дисфункции. Развитие анемии у пациентов с ХСН может быть с низким или повышенным ЭПО [6].

С другой стороны у больных ХСН в 37% случаев встречается дефицит железа (ДЖ). Исследователи показали значительно меньшую выживаемость пациентов ХСН с ДЖ по сравнению с больными без ДЖ. Пациенты без анемии в 32% случаев имели ДЖ [10].

Растущее осознание того, что СН, почечная недостаточность (ПН) и анемия часто сопутствующие заболевания, которые могут взаимно усугубиться в порочном круге, приведшего к концепции кардиоренального анемического синдрома (КРАС), предложенного D.S. Silverberg [4]. В 2011 году клиницисты этот синдром дополнили прибавлением железодефицита - кардиоренальный анемический железодефицитный синдром (КРАЖДС) [8]. У пациентов ХСН NYHA IV Ф.К. уровень ЭПО в плазме возрастает в 6 раз [2].

Многие исследователи сходятся во мнении, что примерная активация противовоспалительных цитокинов отражает неблагоприятное развитие ремоделирования ЛЖ и безостановочное прогрессирование ХСН. Установленные закономерности изменений характера и степени агрессии противовоспалительных цитокинов при развитии ХСН позволяют объективно оценить при этом роль недостаточного эритропоэтинового ответа, который способствует развитию анемического синдрома.

В последнее время появляется все больше сообщений об исследованиях и их результатах о возможности выявления различных медикаментозных программ с применением того или иного препарата первой линии при лечении ХСН. Так, по данным G. Torre-Amione et al., в исследовании SOLVD у больных с тяжелой ХСН (III-IV ФК) и низкой ФВЛЖ 6-недельная терапия ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут не приводила к достоверному снижению уровня ФНО- $\alpha$ , простагландина E<sub>2</sub>, в то же время уровень С-реактивного протеина в крови снижался [9]. По данным А.Т. Теплякова и соавт. 6-месячная терапия  $\alpha$ 1,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2-адреноблокатором карведилолом в дозе 25 мг/сут у больных с тяжелой ХСН (IV ФК) со сниженной ФВЛЖ, менее 30% увеличенным КДЛЖ и низкой толерантностью к физической нагрузке ингибировала экспрессию ФНО- $\alpha$ , на 31%, ИЛ-6 - на 25%. При этом, в целом, уровень противовоспалительных цитокинов оставался повышенным по сравнению с нормой [1]. Однако, в данных исследованиях участвовали больные ХСН без анемического синдрома, либо он не учитывался.

Лечение анемии при ХСН до сих пор не точно определено. По-видимому, это связано с нечётким представлением о её патогенезе, неодинаковыми результатами клинических исследований с использованием препаратов, стимулирующих эритропоэз (эритропоэтинов) и с различными дизайном исследований с применением препаратов железа.

**Целью** работы было изучить эритропоэтическую эффективность, безопасность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (МЭБ), его влияние на уровень гемоглобина, ферритина, ЭПО, N terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP), на цитокины и регресс симптомов у больных ХСН.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 84 больных ХСН NYHA II-IV ФК с анемией. Средний возраст больных 59,7±1,6 года. Из них 54 мужчин и 30 женщин (табл.1). ФВЛЖ для пациентов II ФК составляла 45% или меньше, для III ФК 40% или меньше, для IV ФК 30% и меньше. У всех больных определяли уровни ферритина, трансферрина, эритропоэтина, NTproBNP, патологических цитокинов до и после 6 мес. лечения (табл.2). Всех больных разделили на 2 рандомизированные группы: в I группу вошли 44 больных ХСН, получавших базисную терапию ХСН, а во II группу (основную группу) вошли 40 больных ХСН с анемией, получавших базисные препараты МЭБ.

Таблица 1

**Клиническая характеристика обследованных больных**

Показатель	I группа (n=44)		II группа, получившая терапию МЭБ (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Возраст, годы	61,7±1,6	-	59,7±1,6	
Мужчины	30	67,0	25	57,0
Женщины	14	33,0	15	43,0
Перенесенный ИМ	21	63,6	20	50,0
Артериальная гипертензия	24	53,6	20	45,2
ИБС+АГ	6	13,3	14	10,0
ИБС+СД 2 типа	8	18,1	10	40,0
ИБС+СД+АГ	2	4,0	6	15,0
Нарушения ритма сердца: ЖЭ II-IV градации по Lown	23	52,2	14	35,0
Перенесенные АКШ	2	4,0	5	12,5
Ангиопластика КА	7	14,1	6	15,0
Курение	12	27,2	7	17,1
Предшествующее лечение:				
Ингибиторы АПФ	12	27,2	10	40,0
Нитраты	4	9,1	2	5,0
Диуретики	42	94,4	37	92,5
Дигоксин	21	48,1	24	51,0
β-блокаторы	10	22,1	8	20,2

Примечание. МЭБ – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета; ИМ -инфаркт миокарда; ИБС –ишемическая болезнь сердца; АГ -артериальная гипертензия; СД - сахарный диабет; ЖЭ -желудочковая экстрасистолия; АКШ -аорто коронарное шунтирование; КА -коронарные артерии; АПФ –ангиотензин превращающий фермент.

Таблица 2

**Лабораторно-функциональная характеристика обследованных больных**

Лабораторные показатели	I группа ХСН с анемией исходно	II группа ХСН с анемией исходно
Гемоглобин, г/л	101,6±10	93,2±12
Эритропоэтин, МЕ/мл	2,03±0,4	1,89±0,2
Ферритин плазмы, мкг/л	104,7±15,1	104,319,5
Насыщение трансферрина, %	27,5±11,3	26,8±6,4
ИЛ-1β, пг/мл	9,47±1,17	5,06±0,75
ИЛ-6, пг/мл	11,41±2,21	12,8±2,7
ФНО-α, пг/мл	9,41±2,91	11,67±3,1
C-реактивный протеин, мг/мл	8,4±4,3	9,1±4,3
NTproBNP фмоль/мл	334,3±75	382,4±54,3
Аланин аминотрансфераза	21,4±11,2	18,3±7,9
Аспартат аминотрансфераза	22,1±9,8	21,4±6,8
Креатинин, мг/дл	0,8±0,02	0,7±0,01
Скорость клубочковой фильтрации	65,2±20,4	64,2±20,8
Функциональные показатели:		
ФВЛЖ, %	29,1±3,5	31,8±6,2
Вес, кг	78,0±13,1	76,5±12,8
Артериальное давление, мм Нг		
Систолическое	118±14	119±13
Диастолическое	70±10	72±9
Пульс, уд/мин	85±10	93±3,6
6-минутный прогулочный тест, м	232±11	231±10

Примечание. ИЛ-1-интерлейкин-1; ИЛ-6-интерлейкин-6; ФНО-α-фактор некроза опухоли альфа; NT pro BNP –N terminal pro brain natriuretic peptide; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

МЭБ назначался больным без ДЖ. ДЖ считался при уровне ферритина менее 100 мкг/л и 299 мкг/л, если насыщение трансферрином менее 20%. Все больные были рандомизированы на 2 группы: основная группа –40 и плацебо – 44 пациента. Согласно протоколу исследования критериями исключения явились тяжелая или злокачественная АГ, острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 12 мес., острый ИМ давностью 6 мес, острый коронарный синдром, хронические обструктивные заболевания легких, психические

расстройства. Все пациенты, включенные в протокол исследования до начала программы лечения получали следующую медикаментозную терапию: ингибиторы АПФ, пролонгированные нитраты, диуретики, дигоксин, β-адреноблокаторы. МЭБ назначался больным 1 раз в месяц в дозе 0,60 мкг/кг подкожно (50 ЕД) на протяжении 6 мес. Если уровень гемоглобина увеличивался менее чем на 10 г/л в течение месяца, то дозу увеличивали примерно на 25% каждый месяц, пока не будет достигнут индивидуальный целевой уровень Hb. Если скорость увеличения уровня Hb превышает 20 г/л в месяц или концентрация Hb увеличивается и приближается к 120 г/л, то дозу снижали примерно на 25%. Если уровень Hb продолжал увеличиваться, то лечение прерывали до тех пор, пока Hb не начнет снижаться. Клиническую эффективность, лабораторно-функциональные показатели и безопасность назначения МЭБ оценивали на фоне использования базовой традиционной терапии ХСН. Учитывали самочувствие пациентов, исходный уровень и динамику толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой.

Наблюдение пациентов в процессе лечения МЭБ продолжали 6 мес. Исходно и через 6 месяцев наблюдения проводили клинико-функциональные и лабораторные исследования, включающие велоэргометрию, тест с 6-минутной ходьбой, биохимические анализы крови (липидный состав, аспартат- и аланин-аминотрансферазы крови, креатинин и глюкоза крови), эхокардиографическую оценку внутрисердечной гемодинамики. Цитокины сыворотки крови - интерлейкин-1(ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа -(ФНО-α) определяли посредством коммерческих тест-систем с помощью иммуноферментного анализа по стандартной методике на автоматических анализаторах. Уровень NTproBNP в крови определяли иммобилизацией антител посредством реактива “Biomedica” (Австрия). Уровень ЭПО и ферритина в крови определяли на автоматических анализаторах иммуноферментным методом.

Каждый больной давал свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. На протяжении исследования пациенты вели дневники наблюдения, в которых ежедневно фиксировали сведения о самочувствии, толерантности к физической нагрузке, самостоятельно измеренном артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. При клинической оценке критериями хорошего эритропоэтического эффекта МЭБ считали повышение уровня Hb, регресс симптоматики СН, снижение суточной потребности в диуретиках, а также повышение толерантности к физической нагрузке - на 30-40% и более, удовлетворительным - на 20-30%, неудовлетворительным менее чем на 20% по сравнению с исходными данными. Переносимость МЭБ оценивали по следующим градациям: отличная - отсутствие местных и общих эффектов в течение 6-месячного наблюдения; хорошая - при наличии преходящих побочных эффектов, при которых не требовалась отмена препарата; неудовлетворительная - при наличии побочных эффектов, при которых потребовалась отмена препарата. Качество жизни (КЖ) больных с ХСН оценивали с помощью специализированного Миннесотского опросника на КЖ при СН (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLWHFQ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью прикладных программ Excel и Statistica. Данные анализировали с использованием парного критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** У всех пациентов отмечена хорошая переносимость МЭБ. В таблицах 3 - 6 представлены изменения основных показателей системной и внутрисердечной гемодинамики в обеих группах в процессе 6-месячного проспективного исследования. Систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в процессе наблюдения фактически нормализовались или остались в норме. Под влиянием МЭБ произошел достоверный ( $p < 0,05$ ) регресс патологического ремоделирования ЛЖ. Так, отмечена тенденция к уменьшению на 26,4 % конечного диастолического размера (КДР) в группе МЭБ ( $p < 0,05$ ). Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ уменьшился на 8,9% ( $p < 0,02$ ). ФВЛЖ в группе МЭБ повысился на 23,3 % ( $p < 0,02$ ). Масса миокарда (ММ) ЛЖ, отражающая компенсаторную гипертрофию сердца, оказалась уменьшенной в группе МЭБ на 8,97 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с I группой. Показатель времени изоволюмического расслабления (IVRT) в I группе был снижен на 8,6%, но недостоверно, что указывает на выраженную диастолическую функцию, не поддающейся коррекции вследствие анемического синдрома.

Таблица 3

**Показатели гемодинамики и физической толерантности (M±m) по данным 6-ти месячного наблюдения больных ХСН с анемией в I группе**

Показатель	I группа ХСН с анемией до лечения (n=44)	I группа ХСН с анемией после 6 месячного наблюдения на фоне базисной терапии (n=44)	Δ, %	p1
АД, мм рт.ст.				
систолическое	118±14	120±15	1,6	
Диастолическое	70±10	72±9	2,8	
ЧСС, уд/мин	92 ±3,8	79±4,4	-14,1	
КДР ЛЖ, см	6,7±0,04	5,8±0,01	-13,4	p1<0,001
КСР ЛЖ, см	5,7±0,08	5,5±0,03	-3,5	p1<0,02
КДО ЛЖ, мг	141±4,8	132±3,0	-6,3	p1<0,1
КСО ЛЖ, мл	84±4,3	73±6,0	-13,1	p1<0,1
УО, мл	39±4,1	48±3,3	23	p1<0,05
ФВ ЛЖ, %	30±2,1	35±1,4	16,6	p1<0,05
ММ ЛЖ, г	402±21,4	389±12,4	-3,2	p1<0,05
IVRT, сек	115±13,2	105±13,2	-8,6	p1>0,05
Тест с 6 минутной ходьбой, м	232±21	304±29,0	23,6	p1<0,05

Примечание. АД –артериальное давление; ЧСС –число сердечных сокращений; КДР ЛЖ –конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ –конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ –конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ –конечный систолический объем левого желудочка; УО –ударный объем; ФВЛЖ –фракция выброса левого желудочка; ММЛЖ –масса миокарда левого желудочка; IVRT –isovolumic relaxation time –показатель времени изоволюмического расслабления.

Исходно сниженная толерантность к физической нагрузке (по данным теста с 6-минутной ходьбой) в группе МЭБ по сравнению с I группой оказалась достоверно возросшей на 30 % ( $p < 0,001$ ). Положительному гемодинамическому эффекту сопутствовал отчетливый положительный клинический эффект снижением на 32-35% суточной потребности в диуретиках, а также улучшением КЖ. В то же время в I группе КДР уменьшился на 13,4%, КСР – на 3,5 %, ММЛЖ –на 3,2%, толерантность к физической нагрузке на 23,6 %. Уровень Hb в I группе увеличился недостоверно до 104,5 г/л, а в группе получившую терапию МЭБ – достоверно возрос до 113.7 г/л. Динамика Hb, ЭПО, ферритина, NTproBNP и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6,  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у больных обеих групп в процессе 6-ти месячной терапии. (Табл.4-6)

Таблица 4

**Лабораторные показатели пациентов ХСН с анемией после 6-месячной терапии в I группе**

Лабораторные показатели	I группа ХСН с анемией исходно (n=44)	I группа ХСН с анемией после 6-месячного наблюдения на фоне базисной терапии (n=44)	$\Delta$ , %	p2
Гемоглобин, г/л	101,6±10	104,5±18	2,85	p1>0,05
Эритропоэтин, МЕ/мл	2,03±0,4	2,12±0,6	4,43	p1>0,05
Ферритин плазмы, мкг/л	104,7±15,1	108,8±16,1	3,91	p1>0,05
Насыщение трансферрина, %	27,5±11,3	Более 20%	Более 20%	
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	9,47±1,17	6,01±1,11	-36,5	p1<0,05
ИЛ-6, пг/мл	11,41±2,21	7,22±1,8	-36,7	p1>0,05
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	9,41±2,91	9,69±2,7	2,9	p1>0,05
NTproBNP, фмоль/мл	334,3±75	211,7±28,5	-36,6	p1>0,05
C-реактивный протеин, мг/мл	8,4±1,3	6,2±0,5	-26,2	p1<0,1
Аланин аминотрансфераза	21,4±4,2	16,8±3	-21,4	p1>0,05
Аспартат аминотрансфераза	22,1±4,8	19,1±3,8	-13,6	p1>0,05
Креатинин, мг/дл	0,8±0,09	0,5±0,07	-37,5	p1<0,05
Скорость клубочковой фильтрации, мл/с	65,2±20,4	70,1±18,4	7,5	p1>0,05

Примечание. ИЛ-1-интерлейкин-1; ИЛ-6-интерлейкин-6; ФНО- $\alpha$ -фактор некроза опухоли альфа; NT pro BNP –N terminal pro brain natriuretic peptide.

Таблица 5

**Показатели гемодинамики и физической толерантности (M±m) по данным 6-ти месячного наблюдения больных ХСН с анемией на фоне терапии МЭБ**

Показатель	II группа ХСН с анемией до лечения (n=40)	II группа ХСН с анемией после 6 месячного лечения МЭБ (n=40)	$\Delta$ , %	p2
АД, мм рт.ст. систолическое	119±13	125±7,8	5	
Диастолическое	72±9	75±4,2	4	
ЧСС, уд/мин	93 ±3,6	68±3,8	-26,8	
КДР ЛЖ, см	6,8±0,3	5,0±0,8	-26,4	p2<0,05
КСР ЛЖ, см	5,6±0,4	5,1±0,2	-8,9	p2<0,02
КДО ЛЖ, мг	140±4,7	128±2,5	-8,5	p2<0,001
КСО ЛЖ, мл	83±3,8	68±5,0	-18	p2<0,02
УО, мл	40±3,9	52±3	30	p2<0,05
ФВ ЛЖ, %	30±1,2	37±3,3	23,3	p2<0,02
ММ ЛЖ, г	401±14,1	365±9,8	-8,97	p2<0,05
IVRT, сек	114±5,2	100±3,7	-12,2	p2<0,05
Тест с 6 минутной ходьбой, м	231±10	330±23,0	42,8	p2<0,001

Примечание. АД –артериальное давление; ЧСС –число сердечных сокращений; КДР ЛЖ –конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ –конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ –конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ –конечный систолический объем левого желудочка; УО –ударный объем; ФВЛЖ –фракция выброса левого желудочка; ММЛЖ –масса миокарда левого желудочка; IVRT –isovolumic relaxation time –показатель времени изоволюмического расслабления.

Таблица 6

**Лабораторные показатели пациентов ХСН с анемией после до и после 6-месячной терапии МЭБ**

Лабораторные показатели	I группа исходно (до лечения) (n=40)	II группа после 6- месячного лечения МЭБ (n=40)	$\Delta$ , %	p2
Гемоглобин, г/л	93,2±7	113,7±5,2	21,9	p2<0,05
Эритропоэтин, МЕ/мл	1,89±0,2	28,9±7,3	1429	p2<0,01
Ферритин плазмы, мкг/л	104,3±1,5	108,8±2,2	4,3	p2<0,1
Насыщение трансферрина, %	26,8±6,4	Более 20%		
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	5,06±0,01	5,11±0,02	0,97	p2<0,02
ИЛ-6, пг/мл	12,8±2,7	6,6±1,03	-48,4	p2<0,05
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	11,7±3,1	7,05±1,02	-39,8	p2<0,01
NTproBNP, фмоль/мл	382,4±54,3	201,1±40,7	-47,4	p2<0,02
C-реактивный протеин, мг/мл	9,1±1,3	3,8±0,07	-58,3	p2<0,001
Аланин аминотрансфераза	18,3±7,9	18,4±7,4	0,54	p2>0,05
Аспартат аминотрансфераза	21,4±6,8	17,81±4,7	-16,8	p2>0,05
Креатинин, мг/дл	0,7±0,05	0,4±0,02	-42,9	p2<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мм/с	64,2±4,1	83,8±6,8	30,5	p2<0,05

Примечание. МЭБ –метоксиполитиленгликол-эпозтин бета; ИЛ-1-интерлейкин-1; ИЛ-6 –интерлейкин-6; ФНО- $\alpha$ -фактор некроза опухоли альфа; NT pro BNP –N terminal pro brain natriuretic peptide

Во II группе больных по сравнению с I группой уровень Hb поднялся до  $113,7 \pm 25$  г/л, на 21,9 % ( $p < 0,05$ ), а уровень ЭПО поднялся до  $28,9 \pm 11,3$  МЕ/мл ( $p < 0,01$ ) по сравнению с I группой, где наблюдалась эритропоэтиновая недостаточность. Причем повышение ЭПО сопровождалось недостаточным снижением уровня ферритина до  $102,7 \pm 21,2$  мкг/л при насыщении трансферрина более 20%. Во II группе повышение уровня ЭПО в сыворотке крови вызвало подавление цитокиновой активации, наблюдалось повышение ИЛ-1 на 0,97% ( $p < 0,02$ ) и снижение ИЛ-6 - на 48,4 % ( $p < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$  - на 39,7% ( $p < 0,01$ ). Происходящие изменения повлияли на уровень NTproBNP в крови, который снизился на 47,4 % ( $p < 0,02$ ). Положительные результаты вызвали уменьшение C-реактивного протеина, креатинина в сыворотке крови, а также повысили скорость клубочковой фильтрации на 30,5 %. Причем анализ результатов снижения цитокиновой агрессии показал, что в большей степени МЭБ снизила уровень ИЛ-6 - на 48,4 %, На уровень же ИЛ-1 МЭБ не оказывала существенного влияния – отмечалось достоверное повышение его уровня на 0,97% ( $p < 0,02$ ). В целом, снижение активации противовоспалительных цитокинов сопровождалось обратным развитием клинических симптомов СН, регрессом ремоделирования ЛЖ, в связи с чем КДР ЛЖ уменьшился за 6 мес на 26,4 % ( $p < 0,05$ ), в I группе – на 13,4%; ФВЛЖ увеличилась на 23,3% (с  $30 \pm 1,2$  до  $37,0 \pm 3,3$ ) во II группе, а в I группе отмечалось ее повышение на 16,6%; ММЛЖ уменьшилась на 8,97 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с I группой, где этот показатель снизился на 3,2%. А исходно весьма низкая толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой возросла в I группе на 23,6%, а во II группе на 42,8% ( $p < 0,001$ ). Этим позитивным изменениям внутрисердечной гемодинамики, гуморально-иммунного статуса и повышению уровня Hb сопутствовало явное улучшение КЖ.

Представленные данные свидетельствуют о важной роли анемического синдрома в патогенезе ХСН. Установленные изменения Hb, ЭПО, ферритина сочетающиеся с повышением NTproBNP и цитокиновой агрессией обуславливают низкую эффективность традиционной медикаментозной терапии, либо развивающуюся рефрактерность к ней и неблагоприятный отдаленный прогноз. Действительно, наличие анемического синдрома у больных ХСН сопровождается увеличением тяжести ХСН до IV ФК и явным снижением насосной функции ЛЖ ФВ - 30% и менее, и ассоциируется с депрессией инотропной функции сердца и низкой толерантностью к физической нагрузке. Результаты исследования подтверждают также важное патогенетическое значение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в развитии эритропоэтиновой рефрактерности и в развитии ремоделирования ЛЖ. При этом повышенная экспрессия ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ассоциируется с тяжестью ХСН, сниженной сократительной способностью сердца, увеличением ММЛЖ, которые являются неблагоприятными независимыми факторами прогноза ХСН. Этому сопутствовало выраженное снижение толерантности к физической нагрузке.

Таким образом, наличие анемического синдрома по всей вероятности является также результатом агрессии противовоспалительных цитокинов. Роль коррекции анемического синдрома при ХСН с применением МЭБ, способного эффективно коррегировать эритропоэтиновую недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию у больных ХСН очень важно.

Суммируя представленные выше данные, следует отметить, что активатор рецепторов ЭПО длительного действия – МЭБ в отличие от стандартных ЭПО, при режиме введения 1 раз в месяц оказался безвредным, с хорошей переносимостью, напоминающий физиологическую стимуляцию рецепторов ЭПО, позволял плавно достигать и стабильно удерживать уровень целевого Hb (п/к и в/в), обеспечивать эффективное и наиболее комфортное лечение анемии, восстанавливает нарушенные звенья цитокиновой системы. Все эти свойства МЭБ указывают на перспективность его использования в кардиологической практике для коррекции анемического синдрома при ХСН.

## Выводы

- 1.Терапия больных хронической сердечной недостаточностью с анемией комбинацией базисных препаратов с метоксиполиэтиленгликоль эпоитин бета вызывает регресс ремоделирования левого желудочка: КДР ЛЖ уменьшился за 6 мес на 26,4 % ( $p < 0,05$ ), ФВЛЖ увеличилась на 23,3% (с  $30, \pm 3,3$  до  $37,0 \pm 2,1$ ) ( $p < 0,02$ ), ММЛЖ уменьшилась на 8,97 % ( $p < 0,05$ ), по сравнению с I группой толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой повысилась на 42,8% ( $p < 0,001$ ).
2. В процессе 6-месячного проспективного наблюдения на фоне базовой традиционной терапии хронической сердечной недостаточности с дополнительным включением метоксиполиэтиленгликол эпоитина бета положительная динамика общеклинических показателей приводит, к достоверному снижению частоты обострений и тяжести сердечной недостаточности, уменьшение суточной потребности в мочегонных на 32-35%, повышение толерантности к физической нагрузке на 30%, улучшение качества жизни.
3. Под влиянием метоксиполиэтиленгликол эпоитин бета регистрировались достоверные положительные изменения гематологических и гуморальных показателей, взаимосвязанных с тяжестью ХСН: увеличивался уровень гемоглобина на 21,9%, в результате нормализации или повышения уровня эритропоэтина в сыворотке крови на 1429% происходило снижение уровней в сыворотке крови ФНО- $\alpha$  на 39,7%, ИЛ-6 на 48,4%, что сопровождалось снижением NT pro BNP в сыворотке крови больных ХСН II-IV ФК на 47,4%.
4. Метоксиполиэтиленгликол эпоитин бета достоверно снижает уровень патологических цитокинов, высоко достоверно и значимо снизив избыточную экспрессию ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , что очень важно при стимуляции

эритропоэтиновых рецепторов. Положительной динамике гематологических показателей сопутствовали регресс симптомов хронической сердечной недостаточности и улучшение качества жизни.

5. Таким образом, для коррекции анемического синдрома при лечении ХСН ишемической этиологии, в комплексе с базисными препаратами необходимо назначение МЭБ, который эффективно устраняет эритропоэтиновую недостаточность, анемию и цитокиновую агрессию.

#### Литература

1. Тепляков А.Т. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. / А.Т. Тепляков, М.М. Дибиров [ и др.] // - Кардиология - 2004; Vol. 9: P. 50-57.
2. Gorg J. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. / J.Gorg, S.Patal, D.Wexler [ et al.] //Arch Intern Med - 2005, Jun13; Vol. 165(11). - P.1304-1309.
3. He S.W. The impact of anaemia of the prognosis chronic heart failure: a meta- analysis and systemic review / S.W. He, L.X. Wang //Congest Heart Failure - 2009; Vol. 15(3). - P. 123-130.
4. Silverberg D.S. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal functional and reduce hospitalizations. / D.S.Silverberg, D.Wexler, M. Blum, et al. // Clin. Nephrol -2003; Vol. 60(1). - P. 93-102.
5. Silverberg D.S. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.] // Nephrol Dial Transplant - 2003; Vol. 18. - P.141-146.
6. Suenivas I.M.D. Anemia in chronic heart failure: Can EPO reduce death? / I.M.D. Suenivas, T. William, M.D. Abraham //Cleveland clinic journal of medicine - 2005; Vol. 72(11), P.1027-1032.
7. Stamos T.D. Management of anaemia in heart failure / T.D. Stamos, M.A. Silver // Curr Opin Cardiol- 2010; Vol. 25, P.148-154.
8. Silverberg D.S. Correction of iron deficiency in the cardio renal syndrome /D.S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaing [et al.] // Int. J. Nephrol - 2011; Vol. 365. - 301 p.
9. Torre-Amione G. A study to assess the effects of a broad-spectrum immune modulatory therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the ACCLAIM trial rationale and design / Torre- G. Amione, R. Bourge, S.W.Colucci [et al.] //The Canadian journal of cardiology - 2007; Vol. 23(5). - P. 369-376.
10. Yankowska E.A. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. / E.A. Yankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska [et al.] //Eur Heart J. 2010; Vol. 31(15). - P.1872-1876.

#### Реферати

##### АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: НЕЗ'ЯСОВАНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ

**Західова К.Х., Кулієв Ф.А.**

Обстежено 84 хворих хронічною серцевою недостатністю (ХСН) NYHA II-IV ФК з анемією. З них 54 чоловіків і 30 жінок. У всіх хворих діагностувалася анемія при рівні гемоглобіну (Hb) у чоловіків менше 120 г / л і у жінок менше 110 г / л. Причиною ХСН була ІХС (постінфарктний кардіосклероз) n = 40, або ІХС з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу n = 10, з артеріальною гіпертензією (АГ) n = 14, або ІХС + АГ + СД n = 10. Корекція анемічного синдрому при ХСН із застосуванням МЭБ, ефективно усуває еритропоетинову недостатність, анемію і ЦИТОКИНОВИЙ агрессию у хворих ХСН з анемією.

**Ключові слова:** серцева недостатність, анемічний синдром, еритропоетин, залізодефіцит.

Стаття надійшла 10.04.2013 р.

##### ANEMIA IN CHRONIC HEART FAILURE: SOLVED TREATMENT

**Zahidova K.H., Kuliev F.A.**

84 patients with chronic heart failure of New York Heart Association (NYHA) functional class II-IV with anaemia were included in investigation. From them 54 men and 30 women. In all patients the anaemia was diagnosed at haemoglobin level (Hb) for men less than 120 g/l and in women less than 110 g/l. Reason of CHF was coronary heart disease (CHD) (postinfarction cardiosclerosis) n=40, or CHD with a diabetes mellitus (DM) 2 types n=10, with an arterial hypertension (AH) n=14, or CHD +AH+ DM n=10. Correction of anaemic syndrome at CHD with application MEB, effectively eliminates erythropoietin insufficiency, an anaemia and cytokine aggression in patients with CHF with an anaemia.

**Key words:** heart failure, anemic syndrome, erythropoietin, iron deficiency.

Рецензент Катеренчук І.П.

УДК 616-092 – 616.37 – 008.6 – 053.2 – 056.43 – 02:613.2

#### Ю.В. Карпушенко

Харківський національний медичний університет, м. Харків

##### ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ В УМОВАХ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО ХАРЧОВИХ АЛЕРГЕНІВ

В статті наведені результати досліджень підшлункової залози у дітей з сенсibilізацією до харчових алергенів. Доведена роль алергічного фактора у розвитку патології підшлункової залози у дітей, розроблена схема патогенезу захворювань підшлункової залози в умовах харчової сенсibilізації.

**Ключові слова:** діти, підшлункова залоза, харчова сенсibilізація, патогенез.

Частота захворювань органів травлення у дітей зростає і займає в останній час друге місце серед захворювань в дитячому віці, поступаючись лише патології органів дихання [4,8]. В структурі загальної захворюваності в нашій країні їх частота складає більш, як 140 на 1000 дітей за офіційними даними і має тенденцію до збільшення.

Патологія підшлункової залози (ПЗ) у дітей залишається одним з найскладніших розділів дитячої гастроентерології, оскільки її симптоми можуть бути подібними до симптомів інших захворювань, а детальна верифікація ускладнена через обмежені можливості діагностики [2,6,10]. Серед нозологічних форм ураження ПЗ, з якими зустрічаються педіатри в практичній діяльності, гострі та хронічні панкреатити, аномалії та вади розвитку ПЗ та функціональні розлади, представлені дисфункцією сфінктера Одді (ДСО) за панкреатичним типом. За