



В.А. Василенко

## ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

Дніпропетровська державна медична академія  
Кафедра госпітальної терапії №2

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, анемічний синдром, структурно-функціональний стан серця, мозковий натрійуретичний пептид, еритропоетин.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром, структурно-функциональное состояние сердца, мозговой натрийуретический пептид, эритропоэтин.

**Key words:** chronic heart failure, anaemia syndrome, structural-functional heart state, brain natriuretic peptide, erythropoietin.

Цель исследования: оценка влияния коррекции анемии с помощью эпоэтина  $\beta$  и сульфата железа (III) на клиническое течение ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ у больных пожилого возраста. Установлено, что на фоне базисной терапии ХСН данный подход способствует улучшению диастолической функции ЛЖ, снижению ФК ХСН и концентрации натрийуретического пропептида В.

Summary. The goal of this research was to carry out clinical assessment of anaemia correction effectiveness with epoetinum  $\beta$  and ferrum (III) sulfas in elderly patients with CHF with preserved EF. It was established improvement in diastolic function, functional class reducing and decreasing of Nt-proBNP levels due to such administration in association with basic treatment of CHF.

Діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) > 45% та проявами анемічного синдрому (АС) має певні труднощі. Це обумовлено неспецифічністю таких симптомів, як задишка, підвищена втомлюваність, зниження працездатності. Вони спостерігаються також і у хворих із вторинною анемією різного походження. Збережена ФВ ЛШ не може бути використана в діагностиці ХСН у цих хворих. Тому для діагностики ХСН запропоновано визначення в крові рівня мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) [1, 7, 15]. Даний тест дозволяє виключити або підтвердити кардіальний генез цих симптомів. В літературі є дані про динаміку BNP у хворих з систолічною СН [22], але відсутні дані про зміни цього маркеру у хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та наявністю АС.

У міжнародних і національних керівництвах по лікуванню ХСН зі збереженою ФВ ЛШ відсутні чіткі рекомендації щодо патогенетичної корекції анемії, яка є проявом ХСН та ускладнює її перебіг. Не встановлена динаміка вмісту еритропоетину (ЕРП) під впливом застосування епоетину  $\beta$ . Не з'ясовано також в якій мірі ефективна корекція анемії впливає на стан діастолічної функції ЛШ.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:** підвищити ефективність діагностики та лікування ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та проявами АС у хворих похилого віку.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основну групу дослідження включили 103 хворих (67 жінок та 36 чоловіків) на ішемічну хворобу серця (ІХС). Всі хворі мали I-IV ФК ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та АС (рівень гемоглобіну < 120 г/л). Середній вік хворих склав  $65,3 \pm 5,18$  років. 37 хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ без АС увійшло до групи порівняння. В якості контрольної групи обстежено 30 пацієнтів без ознак ХСН і АС. Хворі всіх трьох груп зіставлені за статтю і віком. Середня тривалість захворювання ХСН у хворих склала  $7,81 \pm 3,93$  роки.

Критерії включення до дослідження: - наявність Фремінгемських критеріїв серцевої недостатності у хворих з хро-

нічними формами ІХС та проявами АС (рівень гемоглобіну < 120 г/л), що розвинувся після клінічної маніфестації ХСН.

Критерії виключення з дослідження: - анемія попередня до ХСН, вторинний гемосідероз, первинні хронічні захворювання нирок, захворювання, що можуть призводити до розвитку анемії, гострий коронарний синдром.

Комплексне клініко-інструментальне дослідження включало загально-клінічне обстеження, визначення рівня гемоглобіну (Hb) крові, ЕКГ, Ехо КГ з визначенням структурно-функціональних параметрів.

Функціональний клас ХСН оцінювали за клінічними критеріями NYHA (1994). Толерантність до фізичного навантаження визначали за допомогою теста 6-ти хвилинної ходьби [13].

Структурно-функціональний стан серця вивчали за допомогою одно- і двомірної ехокардіографії (ЕХО-КГ) на апараті "Алока-SSD 630" за стандартною методикою [3, 11]. Визначали діаметр лівого передсердя (ЛП, мм). Розраховували кінцево-систолический розмір (КСР, мм) і об'єм (КСО, мл), кінцево-діастолічний розмір (КДР, мм) і об'єм (КДО, мл). Враховуючи відсутність дилатації ЛШ та мітральної регургітації, за різницею між КДО і КСО визначали ударний об'єм (УО) ЛШ. За відношенням УО до КДО розраховували ФВ ЛШ. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Devereux R.V. et al. [9]. Визначали індекс ММЛШ (ІММЛШ) як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою доплер-ЕхоКГ дослідження трансмітрального діастолічного потоку та потоку в легеневих венах. Оцінювали здатність ЛШ до розслаблення та зниження його податливості. Заключили висновок про стан діастолічного наповнення ЛШ робили з урахуванням розмірів ЛШ, ЛП і ФВ ЛШ. Реєстрували такі показники: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, см/с); максимальну швидкість наповнення ЛШ у період систоли лівого передсердя (А, см/с); час уповільнення швидкості раннього діастолічного наповнення (DT, мс) та період ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT, мс), кінце-



во-діастолічний тиск (КДТ) ЛШ [16].

У сироватці крові вивчали рівень NT-proBNP за допомогою кількісного імуоферментного аналізу. Використовували реактив Biomedica (Австрія) Cat. No. BI-20852. Дослідження проводилося на автоматі „Chem Well” (США). За нормальний рівень концентрації NT-proBNP вважався рівень менший 200 фмоль/мл.

Концентрацію ЕРП в сироватці крові визначали методом ІФА на автоматі „Chem Well” (США). За нормальний вважали рівень в межах 4,3-32,9 МО/мл.

Лікувальний комплекс включав антагоніст рецепторів ангіотензину II - кандесартан в дозі 8-16 мг/добу;  $\beta$ -блокатор - небіволол в дозі 2,5-5 мг/добу; антагоніст альдостерону - спіронолактон в дозі 25 мг/добу; триметазідин по 35 мг 2 рази на добу. Хворим з застійними явищами призначали петльовий діуретик торасемід в індивідуально підібраних дозах на термін ліквідації вище згаданих проявів ХСН. Всі хворі отримували аторвастатин 10-20 мг/добу.

Перевагу антагоністам рецепторів ангіотензину II перед інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) надавали в зв'язку з тим, що в літературі є дані про гальмування процесів кістково-мозкового кровотворення цією групою препаратів, шляхом зниження секреції ниркового еритропоєтину [4, 5, 14, 20, 23, 24]. Враховуючи дані літератури, що аспірин здатний прискорювати прогресування анемії і ХСН, в лікувальний комплекс його включали тільки хворим зі стабільною стенокардією [19].

Всі хворі з АС отримували препарати заліза (ІІ). Хворі з рівнем Hb 100-120 г/л отримували комплексний препарат заліза (ІІ) фумарат (ранферон-12) рег ос по 305 мг 1-2 рази на добу до 3 місяців. Перевагу цьому препарату віддавали тому, що в своєму складі він має вітамін В12 та фолієву кислоту, які необхідні для ефективного еритропоєзу. В лікувальний комплекс хворих з Hb <100 г/л включали заліза (ІІІ) сульфат в/м по 200 мг 1 раз на 2 доби на протязі 2 тижнів в поєднанні з епоєтином  $\beta$  п/ш по 2000 МО 1 раз на 3 дні (3-5 ін'єкцій на курс лікування). Надалі цим хворим призначався заліза (ІІ) фумарат рег ос по 305 мг 2 рази на добу та по 2000 МО епоєтину  $\beta$  п/ш 1 раз на тиждень до нормалізації рівня Hb. Витримували тактику підвищення Hb за допомогою епоєтину  $\beta$  не більш як 10-15 г/л протягом місяця, з метою запобігання можливих тромбоемболічних ускладнень.

Середня тривалість лікування складала  $14,5 \pm 2,1$  діб в стаціонарі терапевтичного та кардіологічного відділень та 3 місяці наступної підтримуючої терапії в амбулаторних умовах під контролем дільничного лікаря та автора цього дослідження.

Всі клінічні та параклінічні методи дослідження проводили перед лікуванням та після трьох місяців лікування.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета аналізу програми «Excel» (Microsoft Office 2003) методами варіаційної статистики з визначенням критерію t Стьюдента. Визначали парні кореляції за Пірсоном. За достовірні відмінності вважали рівень  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними клінічними проявами ХСН у обстежених хворих були такі суб'єктивні симптоми: задишка,

слабкість, швидка втомлюваність при фізичних навантаженнях, кашель при фізичному навантаженні та в лежачому стані, серцебиття. У частини хворих ІІ-ІV ФК ХСН спостерігали нічну пароксизмальну задишку, ортопное. Основними об'єктивними клінічними ознаками, що давали підставу для діагностики ХСН зі збереженою ФВ ЛШ були кардіоторакальний індекс  $< 50\%$ , двобічні вологі хрипи, набряки нижніх кінцівок, пульсація яремних вен, збільшення порожнини лівого передсердя, при нормальних розмірах КДР (?55мм) та КСР лівого шлуночка, порушення співвідношення раннього та пізнього наповнення ЛШ (Е/А), наявність гіпертрофії ЛШ і ФВ ЛШ  $> 45\%$ .

Параметри структурно-функціонального стану лівого шлуночка перед і після проведеного лікування представлено у таблиці 1. У контрольній групі осіб похилого віку з відсутністю анемії та доведеної патології серцево-судинної і дихальної системи, лінійні та об'ємні показники ЛШ, і індекс маси міокарду ЛШ (ІММ ЛШ) були у межах референтних величин. Величина ФВ ЛШ у більшості випадків перевищувала 60%. Показники діастолічної функції ЛШ (Е,А, Е/А, DT та IVRT) були в межах норми та відповідали нормативним показникам характерним для даної вікової категорії.

Аналіз структурно-функціонального стану ЛШ у пацієнтів групи порівняння, які мали клінічні ознаки ХСН та нормальний рівень гемоглобіну виявив зміни діастолічної функції ЛШ, які відображали швидкісні та часові параметри діастолі. Суттєво збільшувався час ізволюмічного розслаблення ЛШ (на 24,3%,  $p < 0,05$ ) та час сповільнення раннього діастолічного наповнення (на 12,6%,  $p > 0,05$ ). Це, поряд із відносним збільшенням розмірів ЛП, зменшенням на 25,3% ( $p < 0,05$ ) відношення Е/А та нормальним кінцево-діастолічним тиском ЛШ, свідчить про формування діастолічної дисфункції за типом порушеної релаксації. Отримані дані співпадають з даними інших авторів і свідчать про значну роль діастолічної дисфункції в патогенезі ХСН у людей похилого віку [1, 2, 8, 12, 16]. При цьому значення КДО ЛШ та КСО ЛШ, розміри ЛП мали тенденцію до збільшення, а ІММ ЛШ був достовірно більший порівняно з контрольною групою (таблиця 1).

У пацієнтів з ХСН і помірним зменшенням концентрації гемоглобіну (Hb = 120-100 г/л) КДО ЛШ, КСО ЛШ достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували такі у контрольній групі та групі порівняння. Розмір ЛП мав тенденцію до збільшення порівняно з хворими вище вказаних груп. ФВ ЛШ залишалася в межах норми, але також мала тенденцію до зменшення. Збільшення показника ІММ ЛШ було достовірним порівняно з хворими контрольною та групою порівняння. Це свідчить про розвиток гіпертрофії ЛШ. Зміни показників діастолічного трансмітрального потоку в цілому були аналогічні таким при порушеній релаксації ЛШ. Але при індивідуальному аналізі ми встановили, що у хворих з вираженою гіпертрофією ЛШ та збільшеним діаметром ЛП і помірною дилатацією ЛШ зміни трансмітрального потоку були характерні для псевдонормального типу наповнення ЛШ. Таким чином, у хворих



Таблиця 1

Структурний стан лівого шлуночка у хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому до та після лікування (М ± m).

	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=37)		Хворі з рівнем Hb 100 – 120 г/л (n=54)		Хворі з рівнем Hb < 100 г/л (n=49)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КДР, мм	48,2±1,8	50,1±2,02	48,9±1,6	51,3±3,1	49,1±1,8	53,8±2,1	50,2±3,8
КСР, мм	31,1±1,5	33,4±2,8	31,5±2,5	35,1±1,5	32,6±3,1	36,2±1,9	33,7±4,2
КДЮ, мл	108,57±6,2	118,5±5,8	112,27±6,4	125,5±5,4	113,3±6,5	140,3±7,2	119,3±9,4
КСО, мл	37,91±2,1	44,3±3,4	39,42±3,8	50,8±4,2	42,9±4,2	55,5±6,1	46,8±4,5
ФВ, %	65,07±2,2	63,89±3,2	64,8±3,6	61,1±2,4	62,2±3,6	60,3±2,2	61,1±3,3
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	82,5±6,7	138,4±9,3	128,3±5,2	157,5±4,1	146,08±3,8*	181,3±6,3	164,2±5,3*
ЛП, см	33,4±2,2	36,8±3,1	36,1±2,6	39,4±2,8	37,1±2,9	42,8±2,6	40,6±2,7
Е, см/с	67,2±2,2	62,4±2,5	69,2±2,15*	58,3±2,26	71,02±2,31*	79,3±2,24	68,3±2,09*
А, см/с	69,3±2,5	81,5±1,3	76,1±2,15*	79,4±1,09	80,16±2,25	37,4±2,14	57,8±3,07*
Е/А, од	0,96±0,02	0,72±0,05	0,91±0,04*	0,74±0,05	0,89±0,04*	2,09±0,02	1,14±0,03*
IVRT,мс	73,6±11,4	97,3±3,4	88,6±2,5*	112,4±3,3	103,6±3,4	65,3±2,6	74,5±2,5*
DT, мс	247,3±13,5	283,1±5,7	267,5±5,3*	224,4±7,7	246,2±6,4*	149,1±5,1	195,8±7,6*
КДТ ЛШ, мм рт. ст.	6,2±0,4	6,5±0,6	6,3±0,6	9,4±0,9	7,1±0,5*	15,4±1,1	13,2±0,8*
МНУП, фмоль/мл	165,7±12,3	279,3±13,2	218,5±16,3*	287,4±21,8	234,9±12,7*	473,4±28,1	281,8±29,4*

похилого віку з ХСН і помірною анемією структурно-функціональні зміни ЛШ мають гетерогенний характер і характеризуються формуванням діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації і псевдонормалізації.

У пацієнтів з ХСН і вираженою анемією (Hb менше 100 г/л) ми констатували, що зміни об'ємних показників ЛШ відповідали таким у попередній групі. Але ФВ ЛШ у цих хворих була достовірно меншою в порівнянні з контрольною групою і групою порівняння і мала тенденцію до зменшення порівняно з хворими з помірною анемією. При цьому мало місце достовірне збільшення ІММ ЛШ у цих хворих, порівняно з групою порівняння та контрольною групою. Рівень середніх величин показників трансмітрального діастолічного потоку у хворих суттєво відрізнявся не лише від контролю, а й від групи пацієнтів з ХСН та помірною анемією. Так, швидкість хвилі Е досягла найбільших значень, а хвилі А – найменших. Відношення Е/А достовірно перевищувало цей показник у попередніх групах. Тривалість сповільнення хвилі Е достовірно була меншою, а IVRT мав виражену тенденцію до зменшення порівняно з контролем і групою пацієнтів з ХСН і помірною анемією. Аналіз цих змін, а також значне підвищення КДТ ЛШ вказує на переважне формування діастолічної дисфункції ЛШ за рестриктивним типом (таблиця №1).

Аналіз концентрації NT-proBNP в сироватці крові до лікування показав достовірно вищі рівні цього маркера СН у хворих групи порівняння відносно контрольної групи (p < 0,05). Середній показник рівня NT-proBNP у хворих з ХСН та АС становив 368,6±32,4 фмоль/мл. Він був достовірно вищий за аналогічний показник у хворих гру-

пи порівняння. Найбільший рівень NT-proBNP ми встановили у хворих з рівнем гемоглобіну менше 100 г/л. Він достовірно перевищував такий у хворих з ХСН та помірною анемією (p < 0,05).

Аналіз клінічного стану хворих показав, що після лікування значно зменшилась (на 55,5%) частка хворих з III-IV ФК ХСН, як серед хворих зі зниженим рівнем гемоглобіну, так і в групі порівняння (Рис. 1.).

Як видно з рис. 1. серед хворих з рівнем гемоглобіну 100 – 120 г/л значна частина (88,8%) після лікування мали I та II ФК ХСН, тоді як до лікування цей відсоток складав 55,5%. Аналогічні зміни в клінічному стані зареєстровано у хворих з рівнем гемоглобіну менше 100 г/л. Після лікування переважали хворі з II та III ФК ХСН (71,4%) При цьому кількість хворих з IV ФК ХСН зменшилась на 78,6%. Наведені дані свідчать про значне покращення клінічного стану хворих під впливом комплексного лікування та корекції анемії за її наявності у хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

Дослідження структурно-функціонального стану ЛШ, після проведеного комплексного лікування, виявило певні позитивні зміни. У хворих з ХСН та помірно вираженим АС після лікування спостерігали тенденцію до зменшення об'ємних показників ЛШ та ЛП. ФВ ЛШ навпаки мала тенденцію до збільшення. Це свідчило про покращення систолічної функції ЛШ. ІММ ЛШ зменшився на 7,3% порівняно з вихідними значеннями і достовірно не відрізнявся від хворих групи порівняння. Аналіз показників діастолічної функції у хворих з ХСН і помірною анемією (таблиця №1) свідчить про значне її покращення. У більшості хворих відбулася трансформація псевдонор-



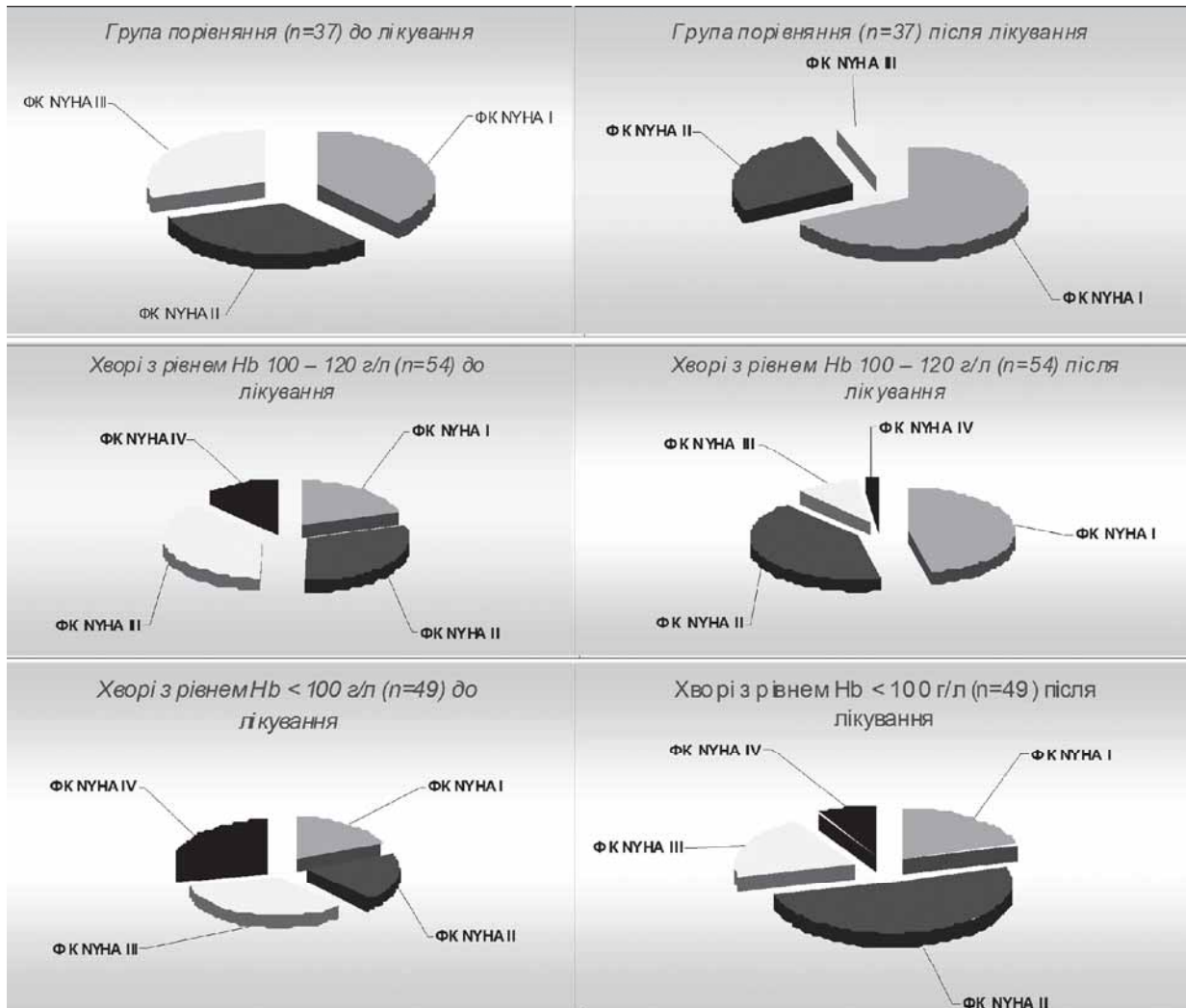
мального типу діастолічного наповнення ЛШ в тип сповільненої релаксації. Це супроводжувалося достовірним зменшення КДТ ЛШ.

У групі пацієнтів з ХСН і вираженою анемією на фоні комплексної медикаментозної терапії ХСН адекватна корекція анемічного синдрому призвела до позитивних змін структурно-функціонального стану серця. Відзначалася

тенденція до зменшення КДР ЛШ, КДО ЛШ та розміру ЛП. ІММ ЛШ достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшився, а ФВ ЛШ залишилася “збереженою” (понад 50%) і навпаки мала тенденцію до збільшення (таблиця №1). Після лікування значних позитивних змін зазнали показники трансмітрального діастолічного потоку. Швидкість хвилі Е достовірно зменшилась, тоді як швидкість хвилі А збільшилась. Це призвело до зменшення відношення Е/А. Час сповільнення хвилі Е (DT) зріс на 23,6%.

Рисунок 1.

Зміни клінічного стану хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та АС під впливом лікування.



На 12,2% збільшився час ізвольомічного розслаблення ЛШ. У цілому в даній групі, після комплексного медикаментозного лікування і досягнення адекватної корекції анемічного синдрому, відбулося достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення КДТ ЛШ. Це призвело до зменшення виразності діастолічної дисфункції лівого шлуночка – перехід з рестриктивного типу до псевдонормалізації і порушення релаксації ЛШ.

Аналогічні зміни виявлені й у частини пацієнтів групи порівняння. При цьому, у більшості обстежених цієї групи реєструвалися порушення діастолічної функції за типом порушеної релаксації і були близькими до референтних величин характерних для людей похилого віку.

Нами був проведений аналіз змін вмісту в сироватці

крові NT-proBNP після комплексного лікування. Ми установили достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення цього маркеру СН у хворих похилого віку з ХСН та вираженим АС. Однак концентрація його в сироватці крові достовірно перевищувала таку в обстежених контрольної групи та групи порівняння. Рівень NT-proBNP у хворих з ХСН і помірною анемією після лікування знизився і достовірно не відрізнявся від такого у хворих групи порівняння. Нами установлений кореляційний зв'язок між показником NT-proBNP та рівнем Hb крові у хворих після лікування. Мала місце негативна кореляція між зменшенням NT-proBNP та зростанням рівня Hb в крові ( $-0,68$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, проведене нами дослідження свідчить про



те, що ефективна корекція анемічного синдрому у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу епоетиномβ та препаратами заліза на фоні комплексної патогенетично обумовленої медикаментозної терапії ХСН позитивно впливає на структурно-функціональний стан серця і сприяє покращенню діастолічної функції ЛШ.

Зважаючи на те, що хворим призначався рекомбінантний епоетинβ, ми досліджували рівень ниркового еритропоетину в сироватці крові хворих основної групи до і після лікування. Виявилося, що у хворих з рівнем Нб 100-120 г/л рівень ЕРП був у межах норми та складав  $19,3 \pm 2,1$  МО/мл, тоді, як у хворих з рівнем Нб  $<100$  г/л цей показник був знижений в середньому до  $2,6 \pm 0,6$  МО/мл.

Хворих, у яких був виявлений знижений рівень ЕРП рандомізували для подальшого лікування на дві підгрупи. Підгрупу А склали 30 хворих, які отримували заліза (III) сульфат в/м по 200 мг 1 раз на 2 доби на протязі 2 тижнів у поєднанні з епоетиномβ п/ш по 2000 МО 1 раз на 3 дні (3-5 ін'єкцій на курс лікування). Надалі цим хворим призначався заліза (II) фумарат рег ос по 305 мг 2 рази на добу та по 2000 МО епоетинуβ п/ш 1 раз на тиждень до нормалізації рівня Нб. Терапію епоетиномβ проводили під контролем артеріального тиску, вмісту тромбоцитів та рівня калію в сироватці крові. Ми витримували тактику підвищення Нб на 10-15 г/л протягом місяця, запобігаючи можливим тромбоемболічними ускладненнями (таблиця 2).

Підгрупу В склали 24 хворих, які за різних причин не могли лікуватися епоетиномβ. Вони отримували лише препарат заліза (III) сульфату в/м по 200 мг 1 раз на 2 доби на протязі 2 тижнів з послідовним переходом на заліза (II) фумарат рег ос по 305 мг 2 рази на добу.

Результати лікування наведені в таблиці 2.

Таблиця 2.

#### Толерантність до фізичного навантаження хворих похилого віку з ХСН та вираженими проявами АС (М $\pm$ m).

		Нб ср. (r/n)	Дистанція 6-хвилинної ходи, (м)	ФК ср	Рівень еритропоетину у в плазмі крові (МО/мл)	NT-proBNP, (фмоль/мл)
підгрупа А (n=24)	початково	89,3 $\pm$ 12,1	118,3 $\pm$ 10,8	3,6 $\pm$ 0,13	2,3 $\pm$ 0,16	519,4 $\pm$ 42,5
	1 міс	108,1 $\pm$ 8,6	169,5 $\pm$ 8,7*†	3,1 $\pm$ 0,12*†	-/-	-/-
	2 міс	125,8 $\pm$ 6,9*†	263,3 $\pm$ 9,0*†	2,8 $\pm$ 0,11*†	-/-	-/-
	3 міс	128,6 $\pm$ 6,5*†	370,6 $\pm$ 8,8*†	2,2 $\pm$ 0,13*†	14,8 $\pm$ 1,7*†	261,4 $\pm$ 22,8*†
підгрупа В (n=25)	початково	94,2 $\pm$ 9,4	122,4 $\pm$ 9,5	3,5 $\pm$ 0,12	2,7 $\pm$ 0,15	447,1 $\pm$ 43,4
	1 міс	103,7 $\pm$ 6,4	136,2 $\pm$ 6,3	3,4 $\pm$ 0,11	-/-	-/-
	2 міс	108,6 $\pm$ 5,9	179,4 $\pm$ 7,1*	3,1 $\pm$ 0,09*	-/-	-/-
	3 міс	116,4 $\pm$ 5,6*	213,4 $\pm$ 15,7*	2,9 $\pm$ 0,13*	3,1 $\pm$ 0,13	318,3 $\pm$ 25,3*

\*- достовірно порівняно з початковими значеннями ( $p < 0,05$ )

†- достовірно порівняно з відповідними значеннями підгрупи В ( $p < 0,05$ )

В результаті корекції АС у хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ

В результаті корекції АС у хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ за допомогою епоетину β в поєднанні з препаратами заліза вже через 1 місяць спостерігали достовірне підвищення рівня Нб. Стабільну нормалізацію рівня Нб ми констатували через 2 місяці постійної терапії. У 97,7% хворих рівень Нб становив 120 г/л і більше. Підвищення рівня Нб чітко корелювало зі збільшенням дистанції 6-хвилинної ходи ( $r=0,72$ ;  $p=0,05$ ) та середнім ФК ХСН ( $r=-0,65$ ;  $p=0,05$ ). Збільшення дистанції

6-хвилинної ходи відбувалося вже через 2-3 тижні. Достовірне зменшення середнього ФК ХСН відбулося через 1 місяць такого лікування.

Отримані результати лікування хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, яким проводилась корекція анемії епоетиномβ, свідчать про беззаперечну перевагу такого лікувального комплексу. Це може бути пояснено не лише позитивним опосередкованим ефектом (обумовленим усуненням анемії), а й прямим кардіопротекторним ефектом, які були доведені в низці досліджень на тваринах [6, 10, 18, 21].

В той же час у хворих підгрупи В, які не отримували епоетинβ, покращення клінічного стану та приріст Нб відбувався значно повільніше. Нормалізація рівня Нб сироватки крові спостерігали лише після 3-х місяців лікування. Дистанція 6-ти хвилинної ходи достовірно збільшилась лише через 2 місяці лікування.

Як видно з таблиці №3, через 3 місяці лікування в підгрупі А відбулося значне достовірне зменшення рівня NT-proBNP та підвищення рівня еритропоетину, порівняно з хворими підгрупи В. Нами встановлені кореляційні зв'язки між рівнем NT-proBNP, концентрацією Нб, дистанцією 6-хвилинної ходи та середнім ФК ХСН ( $r=-0,53$   $r=0,41$   $r=0,61$  відповідно;  $p=0,05$ ).

#### ВИСНОВКИ:

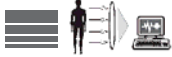
1. Для диференційної діагностики ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та проявами АС з анеміями вторинного походження, а також для оцінки ефективності лікування хворих похилого віку необхідно визначати рівень натрійуретичного пропептиду В в сироватці крові.

2. Для визначення оптимальної тактики корекції анемії у хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ необхідно визначати вміст еритропоетину в сироватці крові. При рівні еритропоетину нижче 4,3 МО/мл, що відповідає зниженню рівня Нб в крові  $<100$  г/л, хворим в лікувальний комплекс необхідно включати епоетинβ. На фоні терапії епоетиномβ рівень ендogenous еритропоетину підвищується.

3. Ефективна корекція анемії епоетином β в комплексі з препаратами заліза на фоні патогенетичної терапії ХСН зі збереженою ФВ ЛШ у хворих похилого віку з вираженим АС покращує показники діастолічної функції ЛШ, а саме: знижується швидкість хвилі Е, зменшується величина Е/А, зростає швидкість сповільнення хвилі Е (DT) та зменшується КДТ ЛШ. Поряд з цим відзначається тенденція до покращення і систолічної функції ЛШ, що проявляється зменшенням КДР, КСР, КДО, КСО ЛШ та ІММ ЛШ.

4. Під впливом комплексного лікування ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, у хворих похилого віку з вираженим АС, рівень NT-proBNP, достовірно знижується. Це корелює з покращенням клінічного перебігу ХСН, збільшенням дистанції 6-ти хвилинної ходи, підвищенням рівня Нб і дає змогу використовувати цей маркер як показник ефективності лікування ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та проявами АС у хворих похилого віку.

5. У наслідок ефективної корекції анемії, з використанням епоетинуβ та препаратів заліза на фоні базисної па-



тогенетичної терапії ХСН зі збереженою ФВ ЛШ у хворих похилого віку нормалізація рівня Hb відбувається на 1 місяць раніше. Перехід ІV ФК в ІІІ ФК ХСН по НУНА та ІІІ ФК в ІІ ФК ХСН прискорюється в середньому також на 1 місяць порівняно з хворими, що не отримують епоетин β.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.; ГЭОТАР-Медиа, 2006, - 432 с.
2. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії // Серце і судини. - 2005. - № 2. - С. 89-96.
3. Струтинский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. 2-е издание // М.: Медпресс-информ. – 2003.
4. Albitar S., Genin R., Fen-Chong M., Servaux M.O., Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to the erythropoietin in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998. – Vol. 13. – P. 1206-1210
5. Anand I., Kuskowski M.A., Thomas S., Florea V.G., Glazer R.D., Hester A. et al. Anemia and change in haemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: Results from Val-HeFT // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1121-1127
6. Coleman T., Brines M. Science review: recombinant human erythropoietin in critical illness: a role beyond anemia? // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8, № 5. – P. 337-341
7. Cowie M.R., Mendez G.F. BNP and congestive heart failure. // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2002. – Vol. 44, N. 4. – P. 17-32.
8. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A. Et al. Incidence and aethiology of heart failure: a population - based study // Eur. Heart J. - 1999. -Vol. 20. - P. 421-428.
9. Devereux R.B., Alonso D. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol. – 1986. – vol. 57. – P. 450-458
10. Erbayraktar S., Yilmaz O., Gokmen N. et al. Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine // Curr. Hematol. Rep. – 2003. - Vol.2, N. 6. – P. 465-470
11. Feigenbaum H. Echocardiographic measurements and normal values // Echocardiography. – Philadelphia: Hea & Febriger – 1994. – P. 658-683
12. Forman D.E., Coletta D., Kenny D. et al. Clinical issues related to discontinuing digoxin therapy in elderly nursing-home patients // Arch. Intern. Med.- 1991.- Vol. 151.-P. 2194-2198.
13. Ingle L., Shelton R.J., Rigby A.S. et al. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk-test in elderly patients with chronic heart failure. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1742-1751.
14. Macdougall I.C. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin // Nefrol. Dial. Transplant. – 1993. – Vol. 14. – P. 1836-1841
15. McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I. et al. NT – proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies // Eur. J. Heart Failure – 2004. – Vol. 6. – P. 269-273.
16. O'Keefe S.T., Lue M. Heart failure in the elderly: the same syndrome as in the clinical trials? In.: Me Murray J.M., Cleland J.G.E ed. Heart failure in clinical practice. London: Martin Dunitz, 1996.- P. 47-71.
17. Ommen S.R., Nishimura R.A. A clinical approach of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003 // Heart. – 2003. – Vol. 89, Suppl. 3. – P. 18-23
18. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al/ A novel protective effect of erythropoietin in infarcted heart // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112, N. 7. – P. 999-1007
19. Patrono C., Garcia Rodrigues L.A., Landolfi R., Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. - № 22. – P. 2373-2383
20. Plata R., Cornejo A., Arratia C., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomized trial // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 663-666
21. Smith K.J., Bleyer A.J., Little W.C. et al. The cardiovascular effects of erythropoietin // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 59, N. 3. – P. 538-548
22. Toblli J.E., Lombrana A., Duarte P., Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-Pro-Brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 1657-1665.
23. Wang A.Y., Yu A.W., Lam C.W., et al. Effect of losartan or enalapril on hemoglobin, circulating erythropoietin, and insulin-like growth factor-1 in patients with and without posttransplant erythrocytosis // Am. J. Kidney Dis. – 2002.- Vol. 39. – P. 600-608
24. Yildiz A., Cine N., Akkaya V., et al. Comparison of the effect of enalapril and losartan on posttransplantation erythrocytosis in renal transplant recipients: prospective randomized study // Transplantation. – 2001. – Vol. 72. – P. 542-544

**Сведения об авторе:** Вячеслав Анатольевич Василенко, аспирант кафедры госпитальной терапии №2, ДГМА 50029, г. Кривой Рог, ул. Невская д.6, кв. 17 Vvasilenko@mail.ru