

ная дисфункция. Состояние эндотелиальной функции периферических сосудов зависит от состояния общей гемодинамики у детей с патологией миокарда.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** патология миокарда, дети, гемодинамика, эндотелиальная функция, сосуды, сердечная недостаточность

## THE STATE OF VASCULAR COMPONENT IN HEMODYNAMICS OF CHILDREN WITH MYOCARDIAL PATHOLOGY

*L.I. Rak*

State establishment «Institute of Children and Adolescents Health Care of AMS of Ukraine», Kharkov

### SUMMARY

Hemodynamic interrelationships and functional state of vascular epithelium have been studied in children with myocardial pathology. The endothelial function was estimated by the tests with brachial artery occlusion and with nitroglycerin. It has been established that in patients with myocardial pathology the pumping and contractile functions of the heart go down, and in 50 per cent of patients an insufficient endothelium related dilatation of vessels has been registered. The character of endothelial function in peripheric vessels depends upon the condition of general hemodynamics in children with myocardial pathology.

**KEY WORDS:** myocardial pathology, children, hemodynamic, endothelial function, vessels, heart failure

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

## ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ $\alpha$ , ИНТЕРЛЕЙКИН $1\beta$ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОПОЭЗА ПРИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

*П.И. Рыничак*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина  
Городская клиническая больница № 27 г. Харькова.

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 120 больных ХСН с анемией. ХСН II ФК диагностирована у 49 пациентов, III ФК – у 42 и IV ФК у 29 больных. Все больные получали стандартное лечение. Определяли уровень гемоглобина, МКВ, МСН, МСНС, гематокрита, сывороточного железа, ферритина, эритропоэтина, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина  $1\beta$ . Выявлено снижение гемоглобина и сывороточного железа у больных ХСН ишемического генеза, которое имело прямую связь с нарастанием уровня провоспалительных цитокинов параллельно нарастанию уровня эритропоэтина, что отражало цитокининдуцированное возникновение анемии у больных ХСН, вследствие ингибирования эритропоэза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, эритропоэтин, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин  $1\beta$

Распространенность анемии у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по данным многоцентровых (ELITE II, ValHeFT, COPERNICUS, VEST, COMET и др.) и клинических исследований колеблется от 10 до 55%, при этом однозначно анемия рассматривается фактором, негативно влияющим на течение, прогноз и исход ХСН [1, 5, 10, 11, 12, 18, 20, 27, 33]. Так, обследование более 7,5 тысяч больных в исследовании SHARM показало, что больные ХСН с анемией имеют значительно более высокие показатели общей смертности и смертности из-за ухудшения течения ХСН, при этом сопутствующая анемия свидетельствовала о неблагоприятном прогнозе ХСН, независимо

от значений фракции выброса [34]. Наиболее частой причиной анемии при ХСН являются нарушения метаболизма железа, возникающие либо вследствие мальабсорбции, потерь железа, кахексии (истинная железodefицитная анемия (ЖДА)), либо нарушений перераспределения железа, что характерно для анемии хронического заболевания (АХЗ) [1, 5, 9, 10, 20]. Ранее было показано, что в патогенезе АХЗ, наиболее часто возникающей на фоне инфекционных, воспалительных онкологических заболеваний, ведущее место занимает активация иммунной системы с повышением концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИФ- $\gamma$ , вызывающих цитокининдуцированное нарушение

ключевых звеньев эритропоэза [4, 12, 13, 17, 22, 24, 31]. С другой стороны, в последние годы получены неоспоримые доказательства роли иммуновоспалительных механизмов в патогенезе ХСН, показана положительная корреляционная связь между провоспалительными цитокинами (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и степенью тяжести ХСН, установлено значение цитокинов, как маркеров прогноза и исхода ХСН. Механизмы реализации неблагоприятного иммунологического влияния провоспалительных цитокинов на структуру и функцию миокарда при ХСН осуществляются посредством отрицательного инотропного действия, участия в ремоделировании миокарда (необратимой дилатации полостей и гипертрофии кардиомиоцитов), нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол, усиления апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [7]. Несмотря на существование теоретических предпосылок, роль цитокинов, в частности – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , в механизмах возникновения анемии при ХСН изучена недостаточно.

Целью исследования явилось исследовать связь между показателями эритропоэза (гемоглобин, железо, ферритин, эритропоэтин) и провоспалительными цитокинами – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  у больных с анемией, развившейся вследствие ХСН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кардиологического и инфарктного отделений городской клинической больницы № 27 г. Харькова обследовано 120 больных ХСН с анемией, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, заболеваниями, которые могли стать причиной анемии: патологией желудочно-кишечного тракта, хронической болезнью почек, онкологическими заболеваниями, диагностированными накануне госпитализации или в стационаре кровотечениями.

Хроническая сердечная недостаточность соответствовала II – IV функциональному классу по NYHA. Диагноз анемии устанавливался в соответствии с критериями Медицинского комитета по стандартам гематологии (ICST, 1989): снижение концентрации гемоглобина в венозной крови менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин [3, 4]. Из числа обследованных было 53 (44,1%) мужчины и 67 женщин (55,9%), средний возраст которых составил  $66,7 \pm 15,7$  лет. ХСН II ФК диагностирована у 49 пациентов, III ФК – у 42 и IV ФК у 29 больных. Длительность анамнеза ХСН на фоне ИБС коле-

балась от 3 до 18 лет, в среднем составил 11,7 лет, 45 больных (37,5%) ранее перенесли острый инфаркт миокарда, который у 3-х пациентов (6,67%) осложнился хронической аневризмой сердца. Гипертоническая болезнь наблюдалась у 107 (89,17%) обследованных. Стабильная стенокардия II – III ФК была диагностирована у 53 (44,17%) больных. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 31 (25,83%) больного (постоянная форма у 19 (15,83%) пациентов, персистирующая у 12 (10%) больных). Сахарным диабетом страдали 19 (15,83%) больных.

Контрольную группу составили 14 больных с ХСН I – II ФК ишемического генеза без признаков анемии.

Больным были выполнены следующие методы обследования: клинический анализ крови, определение гематокрита, уровня креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault. Из инструментальных методов обследования проводилась электрокардиография, рентгенисследование органов грудной клетки, эхокардиография, УЗИ печени и почек, при необходимости выполнялась фиброгастродуоденоскопия.

Средний объем эритроцитов (фл или  $\mu\text{м}^3$ ) рассчитывался по формуле:  $\text{MCV} = ((\text{гематокрит, \%}) / (\text{количество эритроцитов, (в млн)})) \times 10$ . Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (пг) рассчитывалось по формуле:  $\text{MCH} = (\text{гемоглобин, г/100 мл}) / (\text{количество эритроцитов, (в млн)})$ . Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл) рассчитывался по формуле:  $\text{MCHC} = ((\text{гемоглобин, г/100 мл}) / \text{гематокрит}) \times 100$ .

Определение концентрации железа в сыворотке крови проводилось с использованием теста «Железо Хромазуrol В СР Моно» («Биофарма», Киев) колориметрическим методом на фотометре медицинском аналитическом «Мефан 8001». Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «ИФА-ферритин» (ЗАО Алкор Био, Санкт-Петербург), эритропоэтина – иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «ProCon EPO-HS» (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург), фактора некроза опухоли  $\alpha$  – иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «ProCon TNF alpha» (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) и интерлейкина-1 $\beta$  – иммуноферментным методом с использованием набора реагентов №ProCon IL-1 $\beta$ № (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Иммуноферментный анализ проводился на приборе «Stat Fax 303

Plus».

Больные получали ингибиторы АПФ и/или АРА II, бета-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, нитраты, статины, антиагреганты, метаболическую терапию, по дополнительным показаниям – антиаритмические средства. Больные с анемией средней степени тяжести и тяжелой степени получали в течение 1 месяца препарат ранферон-12 в капсулах.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ «MathCAD» и «Microsoft Excel». Данные представлены в виде средних величин, стандартного отклонения. Статистическая значимость различных средних определена по

критерию F-Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов определения показателей эритропоэза (уровней гемоглобина, сывороточного железа, ферритина, эритропоэтина) и значений провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) у больных ХСН проведен в зависимости от степени тяжести анемии (табл.). Степень тяжести анемии оценивали по величине показателя гемоглобина: легкой степенью анемии считали снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л (у женщин) или 130 г/л (у мужчин) до 90 г/л, средней степенью – от 89 г/л до 70 г/л и тяжелой – 69 г/л и менее [3, 4].

Таблица

Показатели эритропоэза, ФНО  $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  у больных ХСН в зависимости от степени тяжести анемии (M $\pm$ m)

Показатель, единицы измерения	Легкая степень	Средней тяжести	Тяжелая степень	Контрольная группа
	(n=52)	(n=44)	(n=24)	(n=14)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,2 $\pm$ 1,43	4,0 $\pm$ 0,26*	3,5 $\pm$ 1,14*	4,4 $\pm$ 0,12
Гемоглобин, г/л	112,2 $\pm$ 6,6	81,7 $\pm$ 5,4*	63,3 $\pm$ 5,1**	126,4 $\pm$ 10,2
Гематокрит, %	43,4 $\pm$ 3,5	39,3 $\pm$ 3,3*	33,2 $\pm$ 5,4*	45,1 $\pm$ 4,2
ЦП, Ед	0,80 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,04*	0,70 $\pm$ 0,03*	0,91 $\pm$ 0,04
MCV, фл	84,6 $\pm$ 1,4	76,2 $\pm$ 1,4	68,4 $\pm$ 2,7*	86,5 $\pm$ 1,3
MCH, пг/эр.	29,6 $\pm$ 1,3	29,3 $\pm$ 1,4	28,4 $\pm$ 1,4*	29,8 $\pm$ 2,2
MCHC, г/дл	30,1 $\pm$ 1,6	29,4 $\pm$ 1,3	28,1 $\pm$ 1,3*	32,7 $\pm$ 1,8
Креатинин, ммоль/л	0,09 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,04*	0,14 $\pm$ 0,07*	0,07 $\pm$ 0,03
СКФ, (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	97,62 $\pm$ 7,3	92,42 $\pm$ 4,4	77,91 $\pm$ 2,6*	98,23 $\pm$ 2,5
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,4 $\pm$ 2,6*	8,1 $\pm$ 1,7*	5,5 $\pm$ 2,6**	17,8 $\pm$ 4,3
Ферритин сыворотки крови, нг/мл	264,3 $\pm$ 22,8**	214,4 $\pm$ 34,6*	202,1 $\pm$ 41,1*	118,7 $\pm$ 36,3
Эритропоэтин, mIU/мл	27,9 $\pm$ 3,7*	49,4 $\pm$ 4,5**	58,2 $\pm$ 5,6**	14,5 $\pm$ 3,2
Фактор некроза опухоли $\alpha$ , пкг/мл	246,2 $\pm$ 23,6**	275,5 $\pm$ 33,5**	340,4 $\pm$ 44,5**	55,4 $\pm$ 14,6
Интерлейкин 1 $\beta$ , пкг/мл	104,6 $\pm$ 25,6**	145,3 $\pm$ 9,8**	210,1 $\pm$ 15,2**	52,2 $\pm$ 9,2
Суммарный ФК ХСН	2,21 $\pm$ 0,13	2,63 $\pm$ 0,56	3,56 $\pm$ 0,42	1,52 $\pm$ 0,24

Примечание: \* – p < 0,05 при сравнении с контрольной группой, \*\* – p < 0,01 при сравнении с контрольной группой

Снижение уровня гемоглобина, соответствующее степени тяжести анемии, было сопряжено с уменьшением количества эритроцитов, гематокрита, цветного показателя, которые при анемии средней и тяжелой степени достоверно отличались от контроля (табл.). Показатели цветности анемии (ЦП, MCH, MCHC) при легкой и средней ее степени указывали на нормохромный характер, при тяжелой степени достоверно нарастала гипохромия. Величина среднего объема эритроцита (MKV) у больных ХСН с легкой и средней степенью тяжести анемии свидетельствовала о нормоцитозе, при тяжелой анемии снижение MKV у большинства больных было менее 80 фл, что указывало на микроанизоцитоз. Сочетание указанных изменений со снижением значений сывороточного железа, происходящего пропорционально утяжелению степени анемии, свидетельствуют о нарушении метаболизма желе-

за как основной патогенетической составляющей анемии при ХСН. Наиболее частыми причинами нарушений метаболизма железа являются железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия при хронических заболеваниях (АХЗ), в дифференциальной диагностике которых ключевую позицию занимает определение уровня ферритина [3, 4, 22, 24]. Концентрация ферритина в плазме характеризует объем депонированного железа. При истинном дефиците железа характерен низкий уровень ферритина, что свидетельствует об абсолютном уменьшении пула железа в организме. При АХЗ значения ферритина нормальные или повышены, что происходит в результате блокирования освобождения железа из макрофагов [4, 9]. У больных ХСН при легкой, средней и тяжелой степени анемии уровень ферритина достоверно превышал норму, что наряду со снижением сывороточного железа можно обозначить как

преобладание механизмов АХЗ. Вместе с тем, при тяжелой степени анемии наряду со снижением уровня железа и высоким ферритином определены гипохромия и микроцитоз, которые указывают на вклад истинного дефицита железа в структуру анемии. (Табл. 1). Таким образом, у больных ХСН с анемией тяжелой степени найдено снижение уровня железа, увеличение значения ферритина, гипохромия, микроцитоз, нормоцитоз, что позволяет диагностировать сочетание ЖДА и АХЗ.

Эритропоэтин является гемопоэтическим ростовым фактором, регулирующим выживаемость, пролиферацию и дифференцировку клеток эритроидного ряда. Вырабатывается главным образом в почках, в меньшей степени (5 – 15%) в печени, поэтому образование и поступление его в кровь связаны преимущественно с функцией почек [2, 4, 6, 13, 14, 19]. Анализ полученных данных показал увеличение уровня эритропоэтина при ХСН с анемией, которое было значительным у пациентов с легкой степенью анемии с последующим пропорциональным нарастанием при средней и тяжелой ее степени, изменения достоверны при сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Следует отметить, что динамика сывороточного креатинина и СКФ у больных ХСН с анемией свидетельствовала о незначительном изменении функции почек, нарастающим параллельно утяжелению степени анемии, однако не выходящими за границы общепринятых норм. Следует обратить внимание, что пациенты с сопутствующей болезнью почек не включались в исследование. Увеличение уровня эритропоэтина при ХСН, значения которых пропорционально зависели от ФК ХСН, а также у пациентов ХСН с анемией было показано в ряде исследований [1, 10, 21].

Определение уровня ФНО $\alpha$  у больных ХСН с анемией позволило выявить достоверное и значительное его увеличение, которое при легкой степени анемии в 4,5 раз превысило норму, при средней степени тяжести в 5,2 раза, при тяжелой анемии в 6,3 раза было выше нормы. Уровень интерлейкина-1 $\beta$  изменялся параллельно, превысив контрольное значение при легкой степени анемии в 2,3 раза, средней степени тяжести в 2,8 раза, при тяжелой анемии – в 3,9 раза. Полученные результаты свидетельствуют о нарастании активности иммуномедиаторов у больных ХСН с анемией пропорционально степени тяжести анемии.

Проведение корреляционного анализа показало отрицательную связь между ФНО $\alpha$  и гемоглобином (-0,724), гематокри-

том (-0,524), уровнем сывороточного железа (-0,658); уровня ИЛ-1 $\beta$  – с гемоглобином (-0,737), гематокритом (-0,548), сывороточным железом (-0,636), что подтверждает участие этих цитокинов в патогенезе анемии у больных ХСН. В работах А. Bolger et al [14], А. Deswal [18] у больных с тяжелой ХСН продемонстрирована тесная связь между ФНО $\alpha$ , рецепторам и ФНО-1 и ФНО-2, другими цитокинами с уровнем гемоглобина, что подтверждает значение активации иммуновоспалительных процессов при анемии у пациентов с ХСН. Положительные достоверные корреляционные связи между ФНО $\alpha$  и ферритином (0,725), эритропоэтином (0,784), ИЛ-1 $\beta$  с ферритином (0,733) и эритропоэтином (0,768) указывает на участие этих цитокинов в механизмах нарушения метаболизма железа и ингибирования эритропоэза. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано влияние цитокинов на обмен ферритина. Так ФНО $\alpha$  вызывает увеличение концентрации ферритина в плазме, изолируя железа в пуле хранения в макрофагах, в связи с этим макрофаги, транспортирующие железо, не в состоянии высвободить его в тканях, которые в нем нуждаются [9, 14]. ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 способствуют увеличению белка острой фазы –  $\alpha_1$ -антитрипсина, который ингибирует эритропоэз путем связывания ферритина с рецепторами к трансферрину [9, 17]. ИЛ-1 $\beta$  способен повышать запасы ферритина, который в последствии выступает в роли ловушки для железа [15]. В результате влияния ИФН $\gamma$  ферритин, находящийся в активированных интерфероном макрофагах и моноцитах, способен быстро захватывать и относительно медленно высвобождать железо [17]. Таким образом, цитокининдуцированные влияния на обмен ферритина разнообразны, конечным результатом является нарушение высвобождения железа из ферритина, характерные для АХЗ, в том числе – анемии при ХСН.

Положительная корреляция между ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  с эритропоэтином свидетельствует о наличии прямой связи между позитивными (ЭПО) и негативными (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) регуляторами эритропоэтина при ХСН с анемией. Так как теоретически связь между цитокинами и эритропоэтином должна быть отрицательной, требуется дополнительный анализ и объяснение этого факта. ФНО $\alpha$  вызывает ингибирование синтеза эритропоэтина в почках на уровне эритропоэтиновых мРНК [20, 26], что должно повлечь снижение циркулирующего ЭПО. Однако при наличии нормального ЭПО-образующего аппарата в почках уровень сывороточного

ЭПО повышается экспоненциально уменьшению концентрации гемоглобина, в этих случаях, почечная продукция ЭПО в ответ на гипоксию является адекватной. В условиях гипоксии количество циркулирующего ЭПО возрастает примерно в 1000 раз [1, 6, 8, 21], в ответ на снижение напряжения кислорода фактор индукции гипоксии (HIF-1 $\alpha$ ) активирует выработку ЭПО [21]. Более того, по данным E. Rankin et al [32] в условиях гипоксии фактор HIF-1 $\alpha$  вызывает значительное усиление синтеза ЭПО в печени, в результате соотношение почечного и печеночного его фракции составляет 2:1. Увеличение циркулирующего ЭПО при ХСН с анемией можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию в ответ на гипоксию, в которой участвуют как гемопозитические свойства ЭПО, так и плеiotропные, не зависящие от влияния на эритропоз: противовосталительные, антиапоптотические, а также кардиопротекторные, нефропротекторные, нейропротекторные качества [2, 36].

С другой стороны, ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  оказывают супрессивное влияние на колониеобразование эритроидных предшественников в костном мозге человека [29], индуцируют апоптоз в эритроидных клетках-предшественниках [31], блокируя, таким образом, продукцию эритроцитов костным мозгом и снижая жизнеспособность эритроцитов [4, 10, 23]. Таким образом, при ХСН с анемией высокий уровень ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  делает недоступными гемопозитические факторы для клеток-предшественников, в результате развивается эритропозинрезистентность, которая характеризуется угнетением эритроидного роста кровообращения при высоком уровне ЭПО в сыворотке крови.

В заключение следует представить уровни корреляционной зависимости между суммарным ФК ХСН, показателями гемопоэза, цитокинов: суммарный ФК ХСН и гемоглобин (-0,514), сывороточное железо (-0,613), ферритин (0,651), эритропоэтин (0,523), ФНО  $\alpha$  (0,635), ИЛ-1 $\beta$  (0,628).

Таким образом, цитокиновая активация выполняет бинарную роль в патогенезе анемии у больных ХСН ишемического генеза, сочетая отрицательные влияния на структуру и функцию миокарда, метаболизм периферических тканей с ингибированием эритропоза и взаимопотенцированием этих негативных эффектов.

## ВЫВОДЫ

1. Снижение гемоглобина и сывороточного железа у больных ХСН ишемического генеза имеет прямую связь с нарастанием степени тяжести сердечной недостаточности.
2. Нарастанием уровня провоспалительных цитокинов происходит параллельно с нарастанием уровня эритропоэтина, что отражает цитокининдуцированное возникновение анемии у больных ХСН, вследствие ингибирования эритропоза.
3. Увеличение уровня эритропоэтина и провоспалительных цитокинов пропорционально нарастанию функционального класса ХСН, что отражает состояние цитокининдуцированной эритропозинрезистентности, свойственной анемии при ХСН.

Результаты проведенного исследования показывают целесообразность изучения значения оценки провоспалительных цитокинов и показателей эритропоза в контроле терапии ХСН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2003 - Т. 4. - № 5. - С. 224-228.
2. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. // Клиническая медицина. - 2007. - № 9. - С. 27-30.
3. Гайдукова С., Выдыборец С. // Ліки України. - 2004 - № 7-8. - С. 33-36.
4. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии. -К.:«Логос». - 2004. - 408 с.
5. Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. -Донецк. КП «Регион». - 2005. - 552 с.
6. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. // Тер. арх. - 1990. - № 62(11). - С.141-145.
7. Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю. // Сердечная недостаточность. - 2000. - № 4. - Том 1.
8. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф. // Гематол. и трансфузиол. - 1999. - № 3. - Т. 44. - С. 30-32.
9. Петухов В.И., Быкова Е.Я., Бондарев Д.К. и др. // Гематол. и трансфузиол. - 2003. - №2. - Т. 48. - С. 36-41.
10. Терещенко С.Н. и др. // Кардиология. - 2004. - №7. - С. 73-76
11. Anand I., Florea V., Fisher L. et al. // J. Card. Failure, 2002; 8 (suppl.): 046 (abstr.).
12. Anker S.D. Mohacsi P., Coats A.J.S. et al. // Europ. Heart J., 2003; 24 (suppl.): 487 (abstr. 2592).
13. Barosi G. // Ann Hematol. - 1994. - № 68. - P. 215-223.
14. Bolger A.P., Doehner W., Sharma R. et al. // Circulation. - 2002; 106: Suppl: II570 – II571.
15. Byrd T. F., Horwitz M. F // Clin. Invest. - 1999. - № 91. - P. 969.
16. Chatterjee B., Nydegger U.E., Mohacsi P. // Eur. J. Heart Fail. - 2000. - Vol. 2. - № 4. - P. 393-398.
17. Denz H., Fuchs D., Huber H. et al. // Eur. J. Haematol. - 1990. - № 44. - P. 186.
18. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. // Circulation. - 2001. - № 103. - P. 2055-2059.
19. Engert A. J. Erythropoietin // N. Engl. J. Med. - 1991. - № 324. - P. 1339.

20. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 223-225.
21. Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A. // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2006. - №103(46). - P. 17531-17536.
22. Fitzsimons E. J., Brock J. H. // *British Med. J.* - 2001. - Vol. 322. - P. 811-815.
23. George J., Patal S., Wexler D. et al., // *Arch Intern Med.* - 2005. - №165. - P. 1304-1309.
24. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D.// *N Engl J Med.* - 2005. - №352. - P. 1011-1023.
25. Iversen P.O., Woldbaek P.R., Tonnessen T., et al. // *Am J. Physiol Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2002. - № 282. - P. 166-172
26. Jelkmann W. // *J Interferon Cytokine Res.* - 1998. - № 18. - P. 555-559.
27. Komajda M., Cleland J., Di Lenarda A. et al. // *European Heart Journal.* - 2004. - Vol. 25 (Abstract Supplement). - P. 651.
28. Manolis A.S., Tzeis S., Triantafyllou K. et al. // *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* - 2005. - № 5(5). - P. 355-375.
29. Means R. T., Krantz S. B. // *Clin. Res.* - 1992. - 40. - P. 210a.
30. Mishra T., Mishra S., Mohanty N. et al. // *Indian Heart J.* - 2005 (NovDec). - 57(6). - P. 670-674.
31. Papadaki H. A. et al. // *Blood.* - 2002. - Vol. 100. - P. 474-476.
32. Rankin E. B., Biju M. P., Liu Q. et al. // *J. Clin. Invest.* - 2007. - № 117. - P. 1068-1077.
33. Sharma R., Francis D.P., Pitt B. et al. // *Europ. Heart J.* 2004. - № 25. - P. 1021-1028.
34. Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K. et al. // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 777-781.

## **ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ $\alpha$ , ІНТЕРЛЕЙКІН $1\beta$ ТА ПОКАЗНИКИ ЕРИТРОПОЕЗУ ПРИ АНЕМІЇ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ**

*П.І. Ринчак*

Харківський національний медичний університет, Україна  
Міська клінічна лікарня № 27 м. Харкова

---

### **РЕЗЮМЕ**

Обстежено 120 хворих ХСН із анемією. ХСН II ФК діагностовано у 49 пацієнтів, III ФК – у 42 та IV ФК у 29 хворих. Всі хворі одержували стандартне лікування. Визначали рівень гемоглобіну, МКV, МСН, МСНС, гематокрита, сироваткового заліза, феритину, еритропоєтину, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкіна  $1\beta$ . Виявлено зниження гемоглобіну й сироваткового заліза у хворих ХСН ішемічного генезу, що мало прямий зв'язок з наростанням рівня прозапальних цитокінів паралельно наростанню рівня еритропоєтину, що відображало цитокініндуковане виникнення анемії у хворих ХСН, як наслідок інгібування еритропоєзу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, анемія, еритропоєтин, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкін  $1\beta$

## **TUMOR NECROSIS FACTOR $\alpha$ , INTERLEUKIN $1\beta$ AND DATAS OF ERYTHROPOESIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS AND ANEMIA**

*P.I. Rynchak*

Kharkov national medical university, Ukraine  
City clinical hospital N27 Kharkov

---

### **SUMMARY**

120 patients with CHF and anemia were examined. CHF of II FC was found in 49 patients, III FC – in 42 and IV FC in 29 patients. All patients had standart treatment. The level of hemoglobin, MKV, MCH, MCHC, hematocrite, serum iron, ferritine, erythropoetin, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin  $1\beta$ . It was found that the level of hemoglobin and serum iron in patients with CHF of ischemic genesis was decreased and it has direct relation to increased level of proinflammatory cytokines, which increases in parallel to incerement of erythropoetin, which reflects cytokininducted appearance of anemia in patients with CHF as a result of erythropoesis inhibition.

**KEY WORDS:** chronic heart failure, anemia, erythropoetin, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin  $1\beta$