

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И АНЕМИЯ (вопросы диагностики и лечения)

Специальность: 3218.01 – Кардиология

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: доктор философии по медицине, доцент
Кямаля Халид гызы Захидова

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Баку – 2025

Диссертационная работа выполнена на кафедре кардиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А. Алиева, на базе кардиологического отделения Сабунчинского Медицинского Центра, Научного Исследовательского Института Кардиологии им. Д. Абдуллаева, лабораторного отделения клиники им. Н. Туси.

Научный консультант доктор медицинских наук, профессор
Кулиев Фаик Алимухтар оглы

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Бахшалиев Адиль Бахшали оглы

доктор медицинских наук профессор
Абдуллаев Руфулла Фатулла оглы

доктор медицинских наук
Алекперов Эльман Заур оглы

доктор, профессор
Мехти Зогхи

Диссертационный совет ED2.27 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Председатель диссертационного совета:

_____ Доктор медицинских наук, профессор
Азизов Васадат Али оглы

Ученый секретарь диссертационного совета:

_____ Доктор философии по медицине, доцент
Садыгова Тора Акиф гызы

Председатель научного семинара:

_____ Доктор медицинских наук, профессор
Дадашева Гюльназ Махир кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В последние десятилетия отмечается непрерывный рост числа лиц, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Это связано с увеличением доли старших возрастных групп среди населения, а также повышением выживаемости пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в результате совершенствования оказания медицинской помощи.

Несмотря на внедрение современных стратегий профилактики сердечно-сосудистой патологии, совершенствование медикаментозного лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и коррекции факторов риска (ФР) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения ассоциированной с высокой заболеваемостью и смертностью¹.

По данным эпидемиологических исследований распространенность ХСН увеличилась с 6,1 до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения².

Несмотря на значительные улучшения в лечении практически всех сердечных заболеваний, ХСН является исключением, поскольку ее распространенность растет, а выживаемость увеличивается лишь незначительно

Таким образом, прогноз ХСН остается неблагоприятным³, если еще присоединяется анемия и дефицит железа (ДЖ).

Ассоциация ХСН с анемией и ДЖ без нее часто встречается в современной медицинской практике и имеет отрицательное прогностическое воздействие, ухудшая физическую

¹Дадашова Г.М. Гендерные и возрастные особенности хронической сердечной недостаточности ассоциированной с дисфункцией почек // Кардиология в Беларуси, – 2015. 5(42), – с. 13-20

² Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал, – 2024. 29(11), с. 61-62

³Anand I.S., Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies // Circulation, – 2018. 138(1), – p. :80-98

работоспособность пациентов и увеличивая расходы на госпитализацию⁴

Дефицит железа – одно из состояний, которое часто ассоциируется с хроническими заболеваниями, но часто игнорируется. По оценкам, дефицит железа встречается у 37-61% пациентов с ХСН у 24-85% пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и у 13-90% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника⁵.

Исследования показали связь между ДЖ и снижением толерантности к физической нагрузке, ухудшением качества жизни, а также повышенной сердечной заболеваемостью и смертностью у пациентов с СН, независимо от наличия анемии⁶.

Хотя патофизиологические механизмы, вызывающие анемию, многофакторны, ДЖ является наиболее частой основной причиной анемии при СН. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования показали, что коррекция ДЖ улучшает симптомы, качество жизни, толерантность к физической нагрузке и может снизить количество госпитализаций у пациентов с СН⁷. В таких крупных многоцентровых исследованиях как ELITE II, Val-He FT (16,9%), SOLVD (9,6%) COMET (14,2%), CHARM низкий уровень гемоглобина являлся критерием исключения пациентов из исследований.

⁴ Singer C.E., Vasile C.M., Popescu M. et al. Role of Iron Deficiency in Heart Failure-Clinical and Treatment Approach: An Overview // *Diagnostics (Basel)*, – 2023. 13 (2), – p. 304.

⁵ Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management // *Am J Hematol.*, – 2017. 92(10), – p. 1068-1078

⁶ Wahid M., Islam S., Sepehrvand N. et al. Iron Deficiency, Anemia, and Iron Supplementation in Patients with Heart Failure: A Population-Level Study // *Circ Heart Fail*, – 2024. 17 (4), – 011351

⁷ Alnuwaysir R.I.S., Grote Beverborg N., Hoes M.F. et al. Additional burden of iron deficiency in heart failure patients beyond the cardio-renal anaemia syndrome: findings from the BIOSTAT-CHF study // *Eur J Heart Fail.*, – 2022. 24 (1), – p. 192-204.

Причина- развившаяся резистентность к лечению базисными препаратами, обусловленная анемией. Причем анемия во всех или в большинстве случаев оставалась неотрегированной. Анемию и ДЖ⁸, снижение сатурации трансферрина ниже 20% связывают с неблагоприятным прогнозом ХСН⁹.

Различными авторами выявлена корреляция между степенью тяжести анемии и тяжестью нарушения сократительной способности сердца и ассоциируется с ростом риска смертности пациентов. По данным литературы, среди пациентов, поступивших в стационар по поводу сердечной недостаточности с сопутствующей железодефицитной анемией, летальность доходила до 32%. У 30–40% пациентов выявляется дефицит железа и выживаемость ниже, чем у лиц с нормальным уровнем железа¹⁰.

Эритропоэтин (ЭПО) – это гормон, который синтезируется в корковом веществе и мозговом веществе почек, который индуцирует эритропоэз в условиях гипоксии. Индуцируемый гипоксией фактор 1 альфа играет регуляторную роль в клеточном ответе на гипоксию¹¹.

Методы лечения анемии при ХСН, которые были оценены как эффективные, включают переливание крови, терапию препаратами железа и эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП). ЭСП при СН¹² продемонстрировали эффективность при различных типах анемии, включая анемию, вызванную

⁸Anand I.S. Heart failure and anaemia: mechanisms and pathophysiology // Heart Fail Rev, – 2008. 13, – p. 377-378.

⁹ Martens P., Mullens W. Treating iron deficiency in heart failure // N Engl J Med., – 2023. 389, – p. 1041-2.

¹⁰ Рагимова Э.С., Бахшалиев А.Б., Бабаева Н.З. и др. Железодефицитная анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью и пути ее коррекции // Медицинские новости, – 2017. №8, – с.65-68

¹¹Güven Bağla A., İçkin Gülen M., Ercan F. et al. Changes in kidney tissue and effects of erythropoietin after acute heart failure // Biotech Histochem., – 2018. 93 (5), – p. 340-353

¹²Alnuwaysir R.I.S., Grote Beverborg N., Hoes M.F. et al. Additional burden of iron deficiency in heart failure patients beyond the cardio-renal anaemia syndrome: findings from the BIOSTAT-CHF study // Eur J Heart Fail., – 2022. 24 (1), – p. 192-204.

хронической болезнью почек, химиотерапией и применением зидовудина при инфекции вируса иммунодефицита человека; однако в настоящее время они, в частности α -эпоэтин, β -эпоэтин, дарбопоэтин - α не одобрены для лечения анемии, вызванной ХСН¹³. По той причине, что в данных исследованиях применялись короткодействующие препараты ЭСП- α -эпоэтин, β -эпоэтин, дарбопоэтин - α , но не применялся метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин бета (МЭБ), который обуславливает физиологический эритропоэз, т.е. плавно и постоянно стимулирует ЭПО рецепторы, исключая флюктуацию гемоглобина.

Чтобы диагностировать дефицит железа при СН и других состояниях, необходимо измерить параметры железа: сывороточное железо, сывороточный трансферрин, насыщение трансферрина и сывороточный ферритин у любого пациента с подозрением на анемию и ДЖ. Два наиболее часто используемых теста для выявления дефицита железа – это насыщение трансферрина и сывороточный ферритин¹⁴.

Абсолютный ДЖ может быть вызван или усилен сопутствующим приемом антикоагулянтов или ингибиторов агрегации тромбоцитов, часто встречающихся у пациентов с СН. Напротив, патофизиология функционального ДЖ заключается в ограничении железа, связанном с воспалением, что приводит к снижению доступности железа для эритропоэза и других метаболических процессов. Важно, что иммунная активация с повышенным уровнем сывороточных цитокинов связана с неблагоприятным клиническим исходом¹⁵.

¹³Lindquist D.E., Cruz J.L., Brown J.N. Use of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in patients with systolic heart failure // J Cardiovasc Pharmacol Ther., – 2015. 20 (1), – p. 59-65.

¹⁴Silverberg D.S., Wexler D., Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? // Int J Mol Sci., –2015. 16 (6), – p. 14056-74

¹⁵Lanser L., Poelzl G., Messner M. et al. Imbalance of Iron Availability and Demand in Patients With Acute and Chronic Heart Failure // J Am Heart Assoc., – 2024. 13 (9), – 032540.

Современные определения ДЖ не учитывают множественные факторы, влияющие на пациентов с сердечной недостаточностью, и, следовательно, не позволяют выявить пациентов с действительно неудовлетворенной потребностью в железе.

Настоящая проблема актуальна, так как в литературе нет данных о применении МЭБ у пациентов ХСН с анемией с целью коррекции анемии, развившейся вследствие ЭПО дефицита. Так МЭБ, который является постоянным стимулятором ЭПО рецепторов в организме и поддерживающий стабильный уровень Нб без его флюктуации, не был применен при ХСН с анемией. Кроме того, во всех вышеперечисленных исследованиях не отмечался уровень ЭПО в плазме крови и не было данных о составлении лечебной тактики в зависимости от его уровня. Кроме того, нет данных о разнице эффективности проводимой терапии у пациентов ХСН с анемией в зависимости от тяжести заболевания. Проводимые исследования способствуют конкретному отбору пациентов с вероятной пользой от терапии железом и ЭПО, выяснить оптимальный путь введения препаратов железа, сроки начала и продолжительность терапии. Таким образом, к проблеме лечения больных ХСН с анемией не было дифференцированного подхода. Проводимые исследования способствуют конкретному отбору пациентов с вероятной пользой от терапии внутривенного препарата железа (ВВПЖ) и МЭБ, выяснить оптимальный путь введения препаратов железа, сроки начала и продолжительность терапии. Таким образом, к проблеме лечения больных ХСН с анемией не было дифференцированного подхода, где лечебная стратегия должна конкретно направлена на анемию с ДЖ, или анемию с ЭПО дефицитом или в совокупности ЭПО дефицит и ДЖ.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являются 207 больных ХСН, которые были обследованы в кардиологическом отделении городской клинической больницы №3 МЗ Азербайджанской Республики, являющейся клинической базой кафедры кардиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей имени А. Алиева. Исследование проводилось за период с 2008 по 2013 годы.У

пациентов ХСН I-IV ФК по НУНА, в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Кардиологов 2012: из них у 173 больных была диагностирована анемия. Все 173 пациента были подразделены на 4 группы в зависимости от уровня ферритина, сатурации трансферрина, эритропоэтина и проводимой лечебной стратегии.

Предметом исследования являлось показатели Нб, Нт, ферритина, сатурации трансферрина, эритропоэтина NT pro BNP, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , креатинина, СКФ, параметры систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ, 6-MTX, ШОКС.

Цель исследования -на основе усовершенствованных и более информативных диагностических подходов сформировать и обосновать новые, дифференцированные схемы терапии для пациентов с хронической сердечной недостаточностью с анемией, включающих не только препараты железа, но и препараты эритропоэтинового ряда в комплексе с базисной терапией .

Задачи исследования:

1. Провести анализ влияния наличия анемического синдрома на особенности клинического проявления и прогрессирования хронической сердечной недостаточности
2. Осуществить исследование функции почек в аспекте синтеза эритропоэтина у пациентов с ХСН, отягощённой анемией, а также признаками дефицита железа.
3. Определить содержание в плазме крови N терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) у больных ХСН с анемией, с дефицитом железа, с учётом определения сатурации трансферрина железом.
4. Оценить уровень провоспалительных цитокинов в периферической крови у пациентов с ХСН и анемией, при наличии дефицита железа с определением сатурации трансферрина.
5. Изучить особенности нарушений систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов ХСН с анемией, дефицитом железа.
6. Провести анализ взаимосвязей между лабораторными показателями — уровнями гемоглобина, ферритина, сатурации трансферрина, эритропоэтина и показателями NTproBNP,

цитокинового профиля, а также параметрами, полученными при доплерэхокардиографии у больных ХСН, осложнённой анемическим синдромом.

7. Определить терапевтическую результативность базисного медикаментозного лечения пациентов ХСН с анемией, с дефицитом железа с учётом лабораторно-диагностических и эхокардиографических данных.

8. Исследовать результативность включения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (МЭБ) к стандартному лечению пациентов с ХСН с анемией и гипозэритропоэтинемией, у пациентов ХСН I-II ФК и III-IV ФК.

9. Проанализировать клиническую эффективность комбинированного подхода к лечению пациентов ХСН с анемией и железодефицитом у больных, получающих базисную терапию в сочетании с внутривенным введением препарата железа III полисахаридного комплекса, с учётом значений СТ у пациентов ХСН I-II ФК и III-IV ФК

10. Дать комплексную оценку эффективности тройной терапии, включающей базисные препараты для лечения ХСН, МЭБ и внутривенным введением препарата железа III полисахаридного комплекса, у пациентов с ХСН и анемией, с дефицитом железа и гипозэритропоэтинемией, учетом лабораторных и эхокардиографических параметров у пациентов ХСН I-II ФК и III-IV ФК.

11. Разработать и обосновать индивидуализированную схему фармакотерапевтического ведения больных ХСН с анемией, дефицитом железа с учётом значений сатурации трансферрина и гипозэритропоэтинемией

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и методология исследования

В городской клинической больнице №3 МЗ Азербайджанской Республики, являющейся клинической базой кафедры кардиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенст-

вождения Врачей имени А. Алиева, за период с 2008 по 2013 годы были обследованы 207 больных ХСН I-IV ФК по NYHA, в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Кардиологов 2012: из них у 173 больных была диагностирована анемия.

В качестве контрольной группы обследованы 34 больных с диагнозом ХСН ишемической этиологии без анемии обоих полов среднего и пожилого возраста от 36 до 75 лет, (21-женщины, 13 –мужчин). Контрольная группа в свою очередь, как и основные группы была подразделена на 2 подгруппы : в первую подгруппу вошли 22 больных ХСН I-II класса по NYHA ишемической этиологии без анемии, средний возраст- $57,8 \pm 2,1$ лет, во вторую подгруппу вошли 12 больных ХСН III - IV класса ишемической этиологии без анемии, средний возраст - $59,7 \pm 2,5$ лет (граф.1).Средняя продолжительность болезни у больных ХСН I-IIФК была $4,2 \pm 2,1$ года , а больных ХСН III – IV ФК была $18,7 \pm 3,2$ лет.

Из 173 обследованных больных ХСН с анемией мужчин 78 больных (44,8%), и женщины 95 больных (55,2%) были люди среднего и пожилого возраста от 41 до 75 лет. Средний возраст $60,6 \pm 1,4$ года. Средняя продолжительность заболевания $16,5 \pm 1,2$ лет. Больные с ХСН I-II ФК были объединены в I подгруппу - 125 пациентов и ХСН III-IV ФК составили II подгруппу- 49 пациентов. Больные ХСН I-II класса имели ФВЛЖ $44,6 \pm 2,3$ % и по классификации ХСН 2021 года относились к фенотипу СН с умеренно низкой фракцией выброса (СН ун ФВ) – HF mr EF, а больные NYHA III, IV класса имели ФВЛЖ $35,5 \pm 2,5$ % и относились к фенотипу СН с низкой фракции выброса (СН н ФВ) – HF rEF. Дизайн исследования обуславливался поставленной целью и задачами. У всех больных диагностировалась анемия при уровне гемоглобина (Hb) у мужчин менее 120 г/л и у женщин менее 110 г/л, согласно критериям ВОЗ.

Из общего числа обследованных 173 больных ХСН с анемией, которые по лечебной тактике были подразделены на 4 рандомизированные группы (график 1):

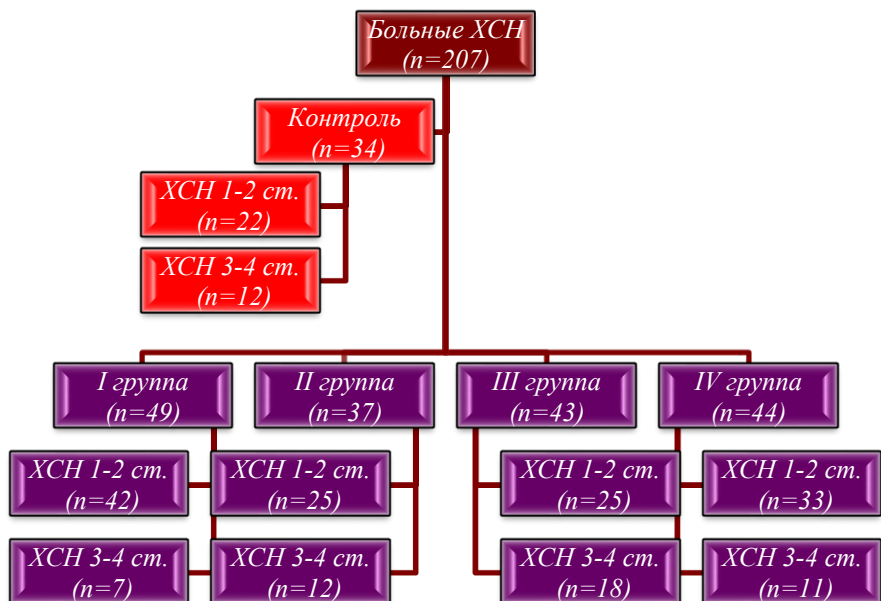


График 1. Дизайн исследования.

I группа – 49 больных ХСН с анемией, получившие только базисную терапию, включающую ИАПФ, блокаторы А-II рецепторов, β-блокаторы, антагонисты минералокортикоидов, диуретики, дигоксин, нитраты. Из них 26 мужчин, 23 женщин, средний возраст $61,1 \pm 1,4$ лет.

В свою очередь, как было указано выше, I группа в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы ХСН I-II ФК (42 человек) и ХСН III-IV ФК (7 человек). Из 49 больных у 34 ХСН возникла в результате стабильной стенокардии III-IV ФК (СС), у 15 больных причиной ХСН был постинфарктный кардиосклероз (ПК). У 8 больных был диагностирован сопутствующий сахарный диабет (СД) 2 типа, у 1 больного артериальная гипертензия (АГ).

Из 49 больных у 34 ХСН возникла в результате стабильной стенокардии III-IV ФК (СС), у 15 больных причиной ХСН был постинфарктный кардиосклероз (ПК). У 8 больных был

диагностирован сопутствующий сахарный диабет (СД) 2 типа, у 1 больного артериальная гипертензия (АГ).

Средняя продолжительность болезни у больных ХСН I-II ФК была $5,2 \pm 2,5$ года, а больных ХСН III – IV ФК была $15,5 \pm 3,2$ лет.

II группа - 37 больных ХСН с анемией, получавшие комбинированную терапию МЭБ в дозе 0,60 мг/кг (50 ЕД) 1 раз в месяц вместе с базисными препаратами. 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. Однако снижения Hb не наблюдалось, его уровень поддерживался стабильно и отсутствовала его флюктуация. МЭБ был назначен больным без ДЖ. ДЖ считался при уровне ферритина менее 100 мг/л или 299 мг/л, если насыщение трансферрином менее 20%. Средний возраст больных составил $59 \pm 1,5$ лет. Из них 18 мужчин, 20 женщин. II группа также в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы. В подгруппу ХСН I-II ФК вошли 25 больных, а в подгруппу ХСН III-IV ФК – 12 больных. Из 37 больных у 19 ХСН возникла в результате стабильной СС III-IV ФК, у 19 больных причиной ХСН был ПК. У 14 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 26- больных АГ. Средняя продолжительность болезни у больных ХСН I-II ФК была $4,1 \pm 1,7$ года, а у больных ХСН III –

IV ФК была $16,2 \pm 1,5$ лет.

III группа - 43 больных ХСН с анемией, получавшие комбинированную терапию внутривенного железа с базисными препаратами. Назначался железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxidesacharosecomplex) в дозе 200 мг (Венофер) внутривенно 2 раза в неделю в течении 5 недель. Внутривенное железо назначалось больным ХСН с анемией с

ДЖ. Средний возраст больных составил $62,5 \pm 1,4$ лет. Из них 16 мужчин, 27 женщин. III группа также в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы. В подгруппу ХСН I-II ФК NYHA вошли 25 больных, а в подгруппу ХСН III-IV ФК вошли 18 больных. Из 43 больных у 15 ХСН возникла в результате СС III-IV ФК, у 28 больных причиной ХСН был ПК. У 13 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 31 больного - АГ. Средняя продолжительность болезни у больных ХСН I-II ФК была $6,3 \pm 2,3$ года, а больных ХСН III - IV ФК была $14,8 \pm 1,75$ лет.

IV группа - 44 больных ХСН с анемией, получавшие комбинированную терапию МЭБ и препарата внутривенного железа вместе с базисными препаратами. Назначался МЭБ в дозе 50 ЕД 1 раз в месяц и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxidesacharosecomplex) в дозе 200 мг внутривенно 2 раза в неделю в течении 5 недель. Внутривенное железо (III) гидроксид сахарозный комплекс назначался больным ХСН с анемией и с ДЖ. Средний возраст больных составил $59,9 \pm 1,2$ лет. Из них 19 мужчин, 25 женщин. IV группа больных также в зависимости от ФК ХСН была подразделена на 2 подгруппы. В 1-ую подгруппу вошли 33 больных ХСН I-II ФК, а во 2-ую подгруппу вошли 11 больных ХСН III-IV ФК. Из 44 больных у 17 ХСН возникла в результате СС III-IV ФК, у 27 больных причиной ХСН был ПК. У 19 больных был диагностирован сопутствующий СД 2 типа, у 30 больных - АГ. В IV группу вошли пациенты ХСН с анемией с ДЖ и со сниженным уровнем ЭПО. Средняя продолжительность болезни у больных ХСН I-II ФК была $4,5 \pm 1,6$ года, а больных ХСН III - IV ФК была $16,2 \pm 2,1$ лет.

Выбор лечебной тактики всем больным ХСН с анемией проводили в зависимости от уровня ЭПО, ферритина, сатурации трансферрина. Согласно протоколу исследования, критериями исключения явились тяжелая или злокачественная АГ, острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 12 мес., острый ИМ, острый коронарный синдром, хронические обструктивные заболевания легких, психические расстройства.

В каждой группе больные были распределены по полу, возрасту, давности заболевания и лечебной тактике. В группах обследованных больных ХСН с анемией средний возраст составлял: в I группе - $61,1 \pm 1,4$ года, во II группе - $59 \pm 1,5$, в III группе - $62,5 \pm 1,4$, в IV группе - $59,9 \pm 1,2$ года. Таким образом, средний возраст в группах больных не имел статистических различий, что облегчало проведение в дальнейшем сравнительного анализа между ними без учета возрастного фактора, отражающегося на лабораторные и ЭХО КГ показатели. На начальном этапе стационарного обследования у больных тщательно изучался анамнез заболевания и жалобы, измерялся пульс, частота сердечных сокращений.

У всех больных определяли уровни Hb, железа, ферритина, трансферрина, эритропоэтина, NTproBNP, IL-1, IL-6, TNF- α , параметры систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ до и после лечения. Всем больным проводился 6-минутный дистанционный тест, и оценивалось клиническое состояние по шкале ШОКС. Всем больным проводились повторные лабораторные исследования после лечения через 6 недель. Допплер ЭХОКГ исследования повторно проводились через 20 недель. ФВЛЖ для пациентов ХСН I ФК составляла 50% и меньше, II ФК - для 45% и меньше, для III ФК 35% и меньше, для IV ФК 25% и меньше.

Все пациенты, включенные в протокол исследования до начала программы лечения получали следующую медикаментозную терапию: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы, антагонисты рецепторов минералокортикоидов, пролонгированные нитраты, диуретики, дигоксин, в индивидуально подобранных дозах и согласно Национальным рекомендациям лечения ХСН. Пациенты с наличием аритмий - антиаритмические препараты. Пациентам с ЖЭ дополнительно назначался амиодарон, с синусовой тахикардией - ивабрадин. Пациентам с мерцательной аритмией назначался амиодарон и дигоксин. Пациентам ХСН III-IV ФК с ФВЛЖ ниже 40% назначался дигоксин, согласно клиническому протоколу. Из ингибиторов АПФ пациентам ХСН с анемией

назначались периндоприл, рамиприл. Из β -блокаторов – бисопролол. Диуретики назначались в зависимости от ФК. При ХСН I-II ФК NYHA назначался гидрохлортиазид от 25 мг до 100 мг, у пациентов с сопутствующим СД назначался индапамид 1,25-2,5 мг. У пациентов ХСН III-IV ФК NYHA назначался гидрохлортиазид от 25 мг до 100 мг с петлевыми диуретиками-фуросемидом 40-160 мг или торасемидом 5-10 мг, а также назначался спиронолактон 25-50 мг или эплеренон 15-20 мг. Учитывая, что ХСН была ишемической этиологии, больным назначались изосорбит динитрат или изосорбита моонитрат. Некоторые из пациентов с ХСН с анемией с сопутствующей АГ принимали антагонисты кальция. Пациенты с сопутствующим СД 2 типа принимали гликлазид (диабетон MR) и метформин или пролонгированные препараты инсулина при инсулинопотребной стадии.

Динамическое наблюдение за пациентами проводилось в течение 4 -8 недель до 6 месяцев. На этапе лечения через 4 недели доплерэхокардиографические исследования через 6-8 недель. Для решения поставленных задач были использованы следующие клинико-лабораторные и функциональные исследования:

а) Определение уровня гемоглобина цианметгемоглобиновым (гемиглобинцианидный) методом и гематокрита разделением плазмы и эритроцитов с помощью центрифугирования.

б) Определение уровня железа, ферритина колориметрическим фотометрическим тестом на автоматических анализаторах серии AU 480 фирмы Beckman Coulter (США) и сатурации трансферрина.

в) Определение уровня эритропоэтина проводилось иммуноферментным анализом (ИФА). Применялся тест-набор для количественного определения ЭПО в сыворотке с помощью реактивов эритропоэтин - ИФА-БЕСТ, с одой из разновидностей которого является - иммунохемилюминесцентный метод на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе LIAISON® (Diasorin, Германия, Италия).

г) Определение уровня NTproBNP в крови проводили им-мобилизацией антител посредством реактива “Biomedica” (Австрия) на автоматических анализаторах иммуноферментным методом.

д) Определение уровня патологических цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- α . в плазме крови больных ХСН с анемией определялось ИФА с помощью набора биотестов „Вектор-бест” (Россия)

ж) Определение уровня креатинина и исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ) почек методом Поппера основанный на реакции Яффе и вычислялась по формуле Кокрофта – Голта.

з) Допплеро ЭХО кардиографическое исследование сердца с определением показателей систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ проводили на аппарате «Vivid - 3» компании General Electric Healthcare (США). Анализ записей на видеопленке трехмерных изображений осуществлялся на анализаторе фирмы GE (США).

и) Исследование 6-минутного теста с ходьбой, модифицированного по методу Беленкова Ю.Н. и определялась оценка клинического состояния по шкале ШОКС, по Марееву В.Ю.

Статистическая обработка изучаемого материала

В исследование применялись современные методы математического и статистического анализа, обеспечивающие всестороннюю обработку полученных данных. Исследование сочетает в себе описательный и аналитический подход: проводится на клинической базе с использованием проспективных данных, охватывает выборочные группы пациентов, оценивают показатели в пределах конкретного периода, что позволяет отнести его к клиническому типу научных исследований. Для анализа количественных и качественных показателей в исследовании использовались современные методы биостатистики. Для сравнения и вероятной оценки различий между значениями сравниваемых групп с малым числом вариантов мы применяли непараметрические ранговые U- критерии Уилкоксона

,внутригрупповых показателей применялись критерии Манна-Уитни. Для сравнительного анализа медианы, среднего значения и стандартного отклонения применен непараметрические критерии -критерий χ^2 Краскела-Уоллеса.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных программных инструментов, включая пакета MS Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26, что обеспечило высокую точность расчетов, моделирование зависимостей и достоверность полученных данных. Описательная статистика представлены средней величиной (М, медианой, 1 и 3 квартилами).

Основные положения выносимые на защиту:

1. Для прогрессирующего течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) характерно снижение концентрации гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht). У пациентов с ХСН ишемической этиологии анемический синдром может развиваться как на фоне дефицита железа (ДЖ), а также с различной эритропоэтиновой дисфункцией.

2. У пациентов ХСН с анемией наблюдаются различные типы ответа со стороны эритропоэтина: сниженная, нормальная или повышенная его концентрация в плазме крови (гипо-, нормо- и гиперэритропоэтинемия). При этом как пониженное, так и чрезмерное содержание ЭПО является маркером более тяжёлого клинического течения ХСН, усугубляющего её проявления и способствующего формированию рефрактерной сердечной недостаточности, сопровождающейся тяжёлыми осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, развивается ухудшение функции почек, что отражается в повышении уровня креатинина в плазме и снижении СКФ, степень изменений которой соответствует функциональному классу ХСН

3. У пациентов с ХСН и анемией, а также при наличии ДЖ, по сравнению с пациентами, не имеющими анемии, регистрируется более выраженное повышение концентрации NTproBNP, а также нарастание цитокинового воспалительного ответа.

4. Присутствие анемического синдрома, ДЖ и ЭПО дисфункции у пациентов с различной степенью тяжести ХСН — как при I–II ФК, так и при III–IV ФК — приводит к ухудшению

систолической и диастолической функции левого желудочка . Одновременно отмечается снижение показателей теста с 6-минутной ходьбой, отражающего уровень физической выносливости. влияния на концентрацию гемоглобина, железа, ферритина

5.Проведение терапии исключительно стандартными препаратами (базисная терапия) у пациентов с ХСН с анемией не оказывает существенного, эритропоэтина в крови, а также на насыщение трансферрина. Присутствие анемии снижает результативность традиционного медикаментозного лечения.

6.Назначение комбинированного лечения, включающего одновременно базисные препараты и МЭБ, у пациентов с ХСН и анемией с гипоеритропоэтинемией, способствует увеличению уровня гемоглобина, гематокрита, эритропоэтина. Отмечается также снижение концентрации NTproBNP, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , креатинина, а также регресс гипертрофии левого желудочка и рост ФВЛЖ.

7.Введение препарата железа в форме сахара железа (III) внутривенно в рамках комбинированной терапии с базисной терапией у пациентов с ХСН и анемией приводит к достоверному увеличению содержания гемоглобина, ферритина в плазме и сатурации трансферрина.

8.Применение тройной комбинированной терапии — базисные препараты в сочетании с МЭБ и внутривенным введением препарата железа (III) — у больных ХСН с анемией, ДЖ и гипоеритропоэтинемией оказывает комплексное положительное влияние, способствуя росту показателей гемоглобина, гематокрита, ферритина и эритропоэтина, снижению уровней NTproBNP, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , увеличению фракции выброса ЛЖ, а также улучшению переносимости физической нагрузки.

Научная новизна исследования:

- В ходе проведённого исследования была дана всесторонняя характеристика анемического синдрома у пациентов с ХСН с акцентом на показатели ферритина, сатурации трансферрина (СТ) и концентрации эритропоэтина в плазме. Анемия при ХСН ишемической этиологии может быть с ДЖ и без нее, а также с различной эритропоэтиновой дисфункцией.

-Проанализированы корреляционные связи между гемоглобином, ферритином, сатурацией трансферрина, эритропоэтином, NT pro BNP (N терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида) и уровнем цитокинов в крови на этапах терапии и была установлена взаимосвязь между полученными показателями и параметрами систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ

- Оценена степень тяжести ХСН в контексте наличия железодефицитного состояния и концентрации эритропоэтина в крови. Установлено, что недостаток железа у больных ХСН с анемией способствует значительному возрастанию уровня NT pro BNP и усилению воспалительного ответа, выраженного в виде цитокиновой агрессии.

-Определена значимость функционирования эритропоэтин-продуцирующей функции почек, выявлена связь между плазменным уровнем эритропоэтина и концентрацией лейкотриенов в ходе терапии. Показано, что повышение уровня ЭПО на фоне лечения у анемичных больных ХСН сопровождается снижением выраженности цитокин-индуцированного воспаления.

-Пациенты ХСН с анемией были стратифицированы в зависимости от уровня эритропоэтина в крови: с нормоэритропоэтинемией, гиперэритропоэтинемией, гипоеритропоэтинемией.

-Подчёркнута необходимость индивидуализированного подхода при выборе лечебной стратегии для больных ХСН с анемией, что требует обязательного определения уровня эритропоэтина и выявления наличия или отсутствия железодефицитного состояния до начала коррекции анемического синдрома.

-Обоснована и предложена комплексная схема медикаментозной коррекции анемии у пациентов с ХСН, включающая стандартную базисную терапию (ингибиторы АПФ, β -блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты рецепторов минералокортикоидов, дигоксин, диуретики) в сочетании с новым эритропоэтиновым препаратом метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета (МЭБ) и внутривенным введением железа III полисахаридного комплекса .

- Был впервые проведён сравнительный анализ эффективности различных лечебных подходов при терапии пациентов ХСН с анемией:

а) стандартная базисная терапия без коррекции анемии

б) базисная терапия в комбинации с МЭБ;

в) базисная терапия в сочетании с внутривенным введением препарата железа III полисахаридного комплекса.

г) тройное сочетание: базисная терапия + МЭБ + внутривенное железо III полисахаридного комплекса.

- Сформулированы практические рекомендации по применению комбинированного подхода к терапии больных ХСН с анемией в зависимости от тяжести ее течения, железодефицита с учетом сатурации трансферрина и уровня эритропоэтина.

Научная и практическая значимость исследования:

1. Разработана и внедрена в клиническую практику усовершенствованная система комплексной диагностики, направленная на выявление нарушений систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка, а также изменений в лабораторных показателях, учитывающих наличие анемического синдрома, железодефицитных и ЭПО дефицитных состояний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

2. Сформированы оптимальные методы медикаментозной коррекции вышеперечисленных нарушений у больных ХСН с анемией. Эти схемы предполагают использование стандартной базовой фармакотерапии, включающей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты рецепторов минералокортикоидов (АРМ), диуретики, дигоксин, в сочетании с метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета (МЭБ) и внутривенным введением препаратов железа III полисахаридного комплекса.

3. Представленные результаты обеспечивают основу для персонализированного подхода к терапии пациентов с ХСН с анемией, с возможностью выбора наиболее эффективной лечебной тактики на основании сочетания клинико-функциональных и лабораторных данных.

Апробация и практическое внедрение.

Полученные в ходе проведенного исследования результаты были интегрированы в образовательскую деятельность кафедры кардиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А. Алиева и используются в рамках учебно-методической подготовки специалистов. Разработанные на основании исследования практические рекомендации, касающиеся комплексной терапии пациентов с ХСН и анемическим синдромом, предусматривающие применение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (МЭБ), ВВ введения препаратов железа III полисахаридного комплекса, а также их совместного назначения, были внедрены в клиническую работу кардиологического отделения ГКБ №3 города Баку и Научно-исследовательского института кардиологии имени Д. Абдуллаева.

Основные положения диссертации были доложены и представлены на конференции ESC Heart Failure в Ницце в 2009 году; в 2010 — на аналогичной конференции в Берлине; в 2011 — на конгрессе Türk Kardioloji Derneği в Стамбуле; в 2012 — на встрече ESC Heart Failure в Белграде и на ежегодном конгрессе European Society of Cardiology в Мюнхене. В 2013 году диссертационные положения были доложены в Лиссабоне на конференции ESC Heart Failure, а также на конгрессе European Society of Cardiology в Амстердаме и на форуме Türk Kardioloji Derneği в Стамбуле.

В 2014 году обсуждение материалов продолжилось на Word Congress of Cardiology в Мельбурне и на встрече European Society of Hypertension в Афинах. В 2015 году доклад был представлен на конгрессе ESC Euroimaging в Севилье. В 2016 — на конференции ESC Heart Failure во Флоренции, а в 2018 — в Вене на том же профильном форуме.

Позднее, в 2023 году, положения диссертации были озвучены в Афинах на конференции ACC “ACC Middle East & Eastern Mediterranean 2023”, проходившей в период с 3 по 5 ноября. Затем, 27–28 ноября 2024 года, доклад был представлен в городе Нальчике на XIV Научно-образовательной конференции

кардиологов и терапевтов Кавказа, а 23–24 мая 2025 года — в Ивано-Франковске в рамках конференции International Scientific and Practical Conference Current Issues of Medicine, Pharmacology, Therapy and Rehabilitation.

Первичное обсуждение диссертационной работы проведено на заседании Ученого Совета Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А.Алиева совместно с участием сотрудников Научно Исследовательского Института Кардиологии им. академика Д.Абдуллаева (11 протокол, 25 июня 2024 год).

В Азербайджанском Медицинском Университете был проведен Научный семинар, действующий при Диссертационном Совете ED 2.27, протокол 4, 11 февраля 2025 год).

Название организации, в которой выполнена диссертационная работа. Диссертационная работа выполнена на кафедре кардиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А.Алиева на базе кардиологического отделения городской клинической больницы № 3, Научного Исследовательского Института Кардиологии им. Д. Абдуллаева, клиники им. Н. Туси .

Публикации по теме диссертации По теме диссертации опубликованы 67 печатных работ, в изданиях, рекомендованных ВАК Азербайджанской Республики для защиты диссертаций. Результаты диссертационной работы были опубликованы в 34 статьях (.из которых 9 зарубежных и 25 местных публикаций), 33 тезисах (из которых 23 за рубежом).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на А4 формате, , на шрифте “Times New Roman” 14 с интервалом 1,5 , состоит из 391 страниц (409.616 символов) Диссертация включает 71 таблиц и 62 графика. Работа состоит из введения (21.934 символа), обзора литературы (I глава 97.992 символа), описания материалов и методов исследования (II- глава 38.677 символа), результатов и их обсуждения (III- глава 30.775 символа), (IV-глава 29.386 символа), (V- глава 35.616 символа), (VI-глава 31.024 символа), (VII-глава 38.747 символа), заключения (77.432 символов), выводы (5.923 символов),

практические рекомендации (2.110 символов), список литературы, который включает 404 источника, из них 9 на азербайджанском, 59 на русском, 336 на английском языках. Общее количество знаков-. описанием клинических случаев из историй болезней.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование проводилось на протяжении пяти лет (2009-2013) в Аз.ГИУВ им. А.Алиева на базе городской клинической больницы N 3.

В таблице представлены данные пациентов ХСН без анемии, то есть контрольной группы.

Анализы представленных результатов показали, что у пациентов ХСН с анемией по сравнению с больными ХСН без анемии происходит снижение Hb на 24,4% ($p < 0,001$) и Ht на 27,9% ($p < 0,001$) при ХСН I-II ФК, а также Hb на 28,7% ($p < 0,001$) и Ht на 32,7% ($p < 0,001$) при ХСН III-IV ФК.

По сравнению с контрольной группой наблюдается у некоторых пациентов ХСН с анемией - ДЖ, то есть снижение уровня железа на 5,3% ($p = 0,708$) и ферритина на 69,0% ($p < 0,001$) при ХСН I-II ФК, а также у ХСН III-IV ФК - на 28,1% ($p = 0,128$) и ферритина на 61,3% ($p = 0,06$). Уровень плазменного ЭПО у пациентов ХСН с анемией показал в одних случаях гипоэритропоэтинемию - снижение на 74,9% или в 4 раза ($p = 0,003$) и 78,2% или в 4,6 раза ($p = 0,005$), в других случаях гиперэритропоэтинемию- увеличение в 3 раза, ($p = 0,977$). У пациентов ХСН с анемией происходило повышение уровня NT pro BNP в крови на 79,7%. ($p < 0,001$) Анализ уровня ПЦ показал, что у пациентов ХСН с анемией в наибольшей степени происходило повышение ИЛ-1 в 2,7 раза при ХСН I-IIФК ($p = 0,021$), а у пациентов ХСН III-IV ФК повышался в 2,8 раза ($p = 0,117$), а уровень ИЛ-6 был выше на 76,6% ($p = 0,117$). Уровень плазменного TNF- α возрастал на 19,9% ($p = 0,196$) и в 3,7 раза ($p = 0,042$) соответственно.

По сравнению с контрольной группой у пациентов ХСН с анемией происходило повышение уровня креатинина на 33,5% ($p=0,014$), а также на 54,8% ($p=0,008$) соответственно. СКФ снижена на 32,8% ($p=0,002$) и 36,0% ($p=0,011$) соответственно, что указывает на прогрессивное ухудшение функции почек, вследствие гипоперфузии почек.

Таблица. Лабораторные и функциональные показатели пациентов ХСН без анемии

Показатели	ХСН I-II ФК (n=22)		p0	ХСН III-IV ФК (n=12)		p0
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Нб, г/л	(126,4) 128,0 120,0 – 130,0	(126,4) 128,0 120,0 – 130,0	1,000	(125,3) 127,0 120,0 – 130,0	(125,3) 127,0 120,0-130,0	1,000
Нт, %	(53,6) 54,0 50,0 – 60,0	(53,9) 54,0 50,-60,0	0,317	(55,0) 56,0 51,0 – 58,0	(55,5) 56,0 53,0-58,0	0,317
	(15,8) 14,8 13,3 – 18,4	(16,4) 14,9 13,5-18,5	0,042*	(17,2) 17,1 14,9 – 20,3	(17,5) 17,1 14,9-20,6	0,068
Ферритин, нг/мл	(138,2) 106,5 104,0 – 171,0	(139,1)106,0 103,0-171,0	0,340	(163,3) 104,0 91,9 – 175,5	(164,7)103,5 91,9-184,0	0,414
СТ %	>20%	>20%	1,000	>20%	>20%	1,000
ЭПО, МЕ/мл	(12,0) 7,6 2,2 – 11,8	(12,0) 7,6 2,3 – 11,8	0,498	(17,4) 13,0 7,5 – 21,5	(16,8) 13,0 5,1-21,5	0,180
NTproBNP, пгмоль/л	(1406,3) 1426,6 527,0 – 1885,7	(729,9)502,4 395,1-1034,5	0,001*	(2015,6) 2259,0 1567,0 – 2554,6	(899,4) 898,4 563,0-1195,6	0,005*
ИЛ-1, пг/мл	(3,7) 0,7 0,0 – 1,6	(2,3) 0,7 0,0-1,6	0,180	(3,5) 1,5 0,4 – 4,3	(3,3) 1,4 0,4-4,5	0,715
ИЛ-6, пг/мл	(42,2) 9,3 0,9 – 38,2	(31,5) 8,0 0,9-26,1	0,092	(16,0) 15,3 4,8 – 24,8	(13,7) 12,4 4.8-18,3	0,128
TNF- α , пг/мл	(21,7) 3,1 1,2 – 11,9	(17,9) 3,1 0,5-11,9	0,223	(3,8) 2,7 0,7 – 4,1	(3,2) 2,5 0,3-4,1	0,180

Креатинин, мкмоль/л	(107,4) 104,5 88,4 - 115	(102,0) 99,8 88,4-110,0	0,014*	(90,2) 86,2 80,2 - 104,0	(88,4) 86,2 80,2-98,5	0,197
СКФ, мл/мин	(81,6) 80,1 59,5 - 97,9	(83,5) 79,2 59,5-97,9	0,131	(87,9) 86,6 64,0 - 105,6	(88,4) 84,2 67,1-105,6	0,345
КДО, мл	(229,0) 259,5 202,0 - 261,0	(228,3) 255,5 242,0-257,0	0,076	(233,1) 253,5 208,0 - 257,5	(230,0) 252,5 199,0-259,0	0,154
КСО, мл	(163,1) 188,0 178,0 - 190,0	(144,8) 136,5 155,0-168,0	<0,001*	(159,3) 180,0 139,6 - 183,0	(147,0) 160,0 134,0-165,5	0,005*
ФВЛЖ, %	(44,6) 41,0 38,0 - 47,0	(46,3) 42,5 41,0-47,0	0,003*	(35,5) 33,0 31,0 - 37,2	(38,0) 36,1 34,7-40,0	0,005*
ММЛЖ, г	(260,1) 258,0 212,0 - 302,6	(226,3) 226,0 180,0-265,3	<0,001*	(291,6) 264,7 209,6 - 350,0	(250,8) 218,9 180,4-313,0	0,003*
ЛП, см	(4,2) 4,2 3,8 - 4,3	(4,0) 3,9 3,8-4,1	0,001*	(4,2) 4,2 3,9 - 4,5	(4,1) 4,1 4,0-4,2	0,105
ПЖ, см	(3,0) 3,0 3,0 - 3,2	(2,9) 2,8 2,7-3,1	0,004*	(3,0) 3,0 2,7 - 3,1	(3,0) 2,8 2,6-3,0	0,200
Ve/Va	(0,97) 0,80 0,70 - 1,00	(1,07) 0,84 0,70-1,30	0,396	(0,96) 0,80 0,60 - 1,14	(1,23) 1,00 0,70-2,00	0,033*
IVRT, мс	(116,9) 113,5 113,0 - 116,0	(113,0) 111,0 104,0-112,0	0,001*	(114,6) 114,5 111,5 - 121,0	(114,3) 114,0 107,0-120,0	0,357
Тест с 6-минутной ходьбой, м	(318,5) 294,0 254,0 - 392,0	(369,5) 361,0 314,0-430,0	<0,001*	(313,0) 316,0 219,0 - 404,0	(364,3) 379,0 275,0-443,0	0,003*
ШОКС, баллы	(7,0) 7,0 6,0 - 8,0	(3,0) 3,0 3,0-4,0	<0,001*	(9,8) 10,0 8,5 - 11,0	(4,4) 4,0 3,5-5,0	0,002*

Прим.: В ячейках таблиц указаны (М) Ме; Q₁ – Q₃

статистически значимая разница:

p₀ – между показателями до и после лечения (по W-критерию Wilcoxon)

* - «0»-я гипотеза отвергается

- в строке СТ, указано кол-во пациентов

Анемия у пациентов с ХСН часто сопровождалась гипотензией, в результате чего назначение таких необходимых препаратов базисной линии как периндоприл, рамиприл, бисопролол, метопролол сукцинат, с их исключительными кардиопротективными свойствами становилось просто невозможным, либо назначение в очень малых дозах. АРНИ и ингибиторы натрий – глюкозного котранспортера типа 2 не применяли (ИНГК-2). Именно по этой причине врачи часто у пациентов ХСН III-IV ФК довольствуются назначением дигоксина. Поэтому при лечении данной категории больных - в фокусе должна быть коррекция анемического синдрома. У 33 (18,96%) пациентов ХСН с анемией наблюдалась гиперэритропоэтинемия. Уровень плазменного ЭПО у них составил $85,8 \pm 11,2$ МЕ/мл женщин, а у мужчин $118,4 \pm 23,7$ МЕ/мл. Данная категория больных представлена, как пациенты ХСН III-IV Ф.К и анемией с гиперэритропоэтинемией, причем – это были пациенты с ПК, у которых наблюдался сопутствующий СД 2 типа. Гиперэритропоэтинемия у пациентов ХСН с анемическим синдромом ассоциировалась с резкой цитокиновой агрессией, в частности повышением ФНО- α и ИЛ-6. Ключевым же показателем у пациентов с гиперэритропоэтинемией было значительное повышение уровня NT pro BNP в плазме крови. Очевидно, что гипоперфузия почек у пациентов с ХСН может приводить к снижению уровня ЭПО и таким образом способствовать развитию анемии. Однако уровень ЭПО, как показывают полученные нами результаты, у пациентов с ХСН не всегда оказывается сниженным, причем уровень ЭПО коррелирует с уровнем NT pro BNP. При этом повышенный уровень ЭПО ассоциирован с неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, присутствие гиперэритропоэтинемии свидетельствует о тяжелом течении заболевания и способствует развитию тяжелой клиники болезни и рефрактерной сердечной недостаточности.

Анализ полученных данных исследования NT pro BNP у больных ХСН с анемией у пациентов II,III,IV групп до лечения

по сравнению с контрольной группой, показал повышение уровня NTproBNP на 44,4% ($p=0,013$), на 61,4% ($p=0,002$), на 79,7% ($p<0,001$) соответственно. Таким образом, с одной стороны повышение класса ХСН с анемией сопровождалось увеличением уровня плазменного NT pro BNP, как предиктора тяжести ХСН, с другой стороны результаты наших исследований акцентируют фактор анемии способствующий к более высокому подъему NT pro BNP нежели у пациентов ХСН без анемии. Причем у больных ХСН I-II ФК с анемией повышение уровня NT pro BNP происходило в большей степени, чем у больных ХСН III-IVФК. Итак, наличие анемического синдрома у пациентов ХСН сопровождается резким повышением плазменного уровня NT pro BNP, что вызывает у них достоверное повышение ПЦ во всех обследуемых группах, Повышение ФК ХСН сопровождается также с еще большей цитокиновой агрессией. Сравнение полученных результатов больных с ХСН с анемией показало, что у них анемия негативно влияет на уровни ПЦ в крови. Снижение уровня ИЛ-6 в крови больных I группы 76,5 % ($p=0,002$), и 70,5% ($p=0,002$), соответственно было достоверным, а в остальных группах снижение данного показателя у пациентов ХСН с анемией по сравнению с показателями контрольной группы было недостоверным, также как в работах других клиницистов. Однако, у пациентов ХСН III-IV ФК с анемией II и III групп наблюдалось недостоверное повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови, а у больных IV группы уровень ИЛ-6 в крови остался в пределах нормы, но его уровень в IV группе были недостоверным. Таким образом, у пациентов ХСН без анемии, наблюдается достоверное резкое повышение уровня ИЛ-6 в крови по сравнению с пациентами ХСН с анемией. А у пациентов ХСН с анемией по сравнению с контрольной группой происходит достоверное повышение в крови TNF- α . ($p=0,042$) в 3,7 раза, ИЛ-1в 2,6 раза , а ИЛ-6 у пациентов с ДЖ на 76,6 % ($p=0,849$).

Итак, наличие анемии и ДЖ у больных ХСН вызывает активацию ПЦ, при этом наблюдается наибольшая активация уровня TNF- α в плазме крови. Причем резкая активация уровня

TNF- α отмечалась в большей степени у тяжелых больных ХСН. В наших исследованиях, у пациентов ХСН III-IV ФК с анемией также как и по данным других клиницистов наблюдаемая агрессия ПЦ сопровождалась с ЭПО- резистентностью и с высоким подъемом NT pro BNP. У больных ХСН с анемией по сравнению с контрольной группой происходит ухудшение систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ. Снижение ФВЛЖ происходило на 15,8% ($p=0,030$). Анализ параметров диастолической функции миокарда ЛЖ пациентов ХСН с анемией во всех обследуемых группах показал их достоверное ухудшение. Диастолической функция миокарда ЛЖ у больных ХСН I-II ФК нарушается по псевдонормальному типу, а у больных ХСН III-IV ФК –по рестриктивному типу. Таким образом, наличие анемии при ХСН ухудшает показатели диастолической функции миокарда ЛЖ- повышение V_e/V_a на 46,6% ($p=0,004$), а у тяжелых пациентов в 2,3 раза ($p=0,007$). IVRT был повышен на 4,2 % ($p=0,121$) и на 7,7 % ($p=0,133$) соответственно. Противоречивые данные литературы по поводу влияния анемии, ДЖ и ЭПО дефицита на тяжесть ХСН позволили нашим данным совпасть с утверждениями клиницистов о снижении систолической функции миокарда ЛЖ только у тяжелых пациентов и диастолической функции миокарда у всех больных ХСН. У пациентов ХСН с анемией, по сравнению с ХСН без анемии происходит достоверное снижение 6 минутного прогулочного теста (6-МПТ) у тяжелых пациентов на 47,4% ($p<0,001$). Полученные результаты по сравнению с контрольной группой демонстрировали картину снижения толерантности к физической нагрузке при наличии анемии. Наличие же ДЖ и ЭПО –дефицита еще в большей степени снижала устойчивость к нагрузке. В связи с этим ключевое внимание при ведении подобных пациентов должно уделяться своевременной диагностике и терапии анемического синдрома. Чем раньше начинается коррекция анемии — особенно у больных с ХСН I–II ФК — тем выше шансы на положительный исход лечения. Так, например, у пациентов IV группы по сравнению с контрольной группой до начала лечения выявлено снижение уровня железа на 23,7% ($p=0,588$) и ферритина на 65,7% ($p<0,001$) и 61,3% ($p=0,006$), соответственно.

Представляет большой интерес изучение влияния базисной терапии ХСН на фактор анемии: усугубляется данный фактор или наоборот. Полученные результаты представлены в граф. 2 -5. Полученные результаты, на показывают, что у больных ХСН I-II класса NYHA с анемией на фоне базисной терапии наблюдалось достоверное незначительное повышение уровня Hb на 2,1 %, ($p=0,019$), повышение Ht на фоне базисного лечения был достоверным ($p < 0,001$) на 8,2 %. По сравнению с контрольной группой наблюдалось достоверное снижение Hb и Ht ($p < 0,001$). Надо отметить, что у пациентов ХСН с анемией I группы до лечения наблюдался ДЖ при уровне ферритина 42,9 нг/мл, СТ $< 20\%$ и после лечения оставался ДЖ. Повышение уровней ферритина было достоверным ($p < 0,001$), но лечение на коррекцию ДЖ не влияло, так как он повысился до 58,5 нг/мл. Уровень ЭПО в плазме крови на фоне лечения оставался в пределах нормы ($p=0,925$), по сравнению с контрольной группой показатель уровня ЭПО был повышен в пределах нормальной величины. Уровень NT pro BNP на фоне лечения был сниженным ($p=0,040$) на 37,2 %, по сравнению с контрольной группой недостоверно повышен. На фоне проведенного лечения наблюдалось недостоверное снижение ИЛ-1 ($p=0,179$), ИЛ-6 ($p=0,081$), а снижение уровня TNF- α было достоверным ($p=0,038$) на 36,6%. По сравнению с контрольной группой наблюдалось достоверное снижение уровня ИЛ-6 в 5,4 раза ($p=0,015$) недостоверное снижение TNF- α . Ренальная функция у пациентов ХСН I-II ФК с анемией I группы представлена незначительным снижением уровня креатинина в плазме крови ($p=0,429$) и повышением СКФ ($p=0,347$). По сравнению с контрольной группой уровень креатинина у них был повышен на 10,3% ($p=0,010$), а СКФ на 29,4 % был снижен ($p < 0,001$). Показатели б –МТХ был достоверно повышен на 10,3% ($p < 0,001$), а ШОКС была достоверно снижена с 8,5 баллов до 4,2 балла ($p < 0,001$). По сравнению с показателем б –МТХ контрольной группы группы был недостоверно повышенным. Наблюдалось снижение NYHA класса: из II ФК перешли в I ФК 2 пациента. Параметры систолической функции КДО, КСО были достоверно снижены ($p < 0,001$), ФВЛЖ достоверно повышена на 2,3 % ($p < 0,001$). ММЛЖ

снижалась ($p < 0,001$). Происходило снижение IVRT на 2,7% ($p < 0,001$). По сравнению с показателями контрольной группы прослеживалась недостоверное снижение ФВЛЖ, повышение ММЛЖ, размеров ПЖ. Объемные параметры КДО были снижены на 28,7% ($p < 0,001$), а КСО на 37,7% ($p < 0,001$). Размеры ЛП были достоверно повышены на 4,5% ($p = 0,012$). Показатели диастолической функции миокарда ЛЖ по сравнению с контрольной группой представили недостоверное снижение IVRT и достоверное повышение индекса V_e/V_a на 25,6% ($p = 0,043$). У больных ХСН III-IV ФК с анемией на фоне базисной терапии наблюдалось также незначительное достоверное повышение Hb на 6,1 %, ($p = 0,042$), Ht на 10,1 % ($p = 0,027$), снижение уровней железа ($p = 0,345$), повышение ферритина ($p = 0,018$) и ЭПО ($p = 0,398$) в пределах нормы. Снижение уровня NT pro BNP было недостоверным ($p = 0,176$). По сравнению с показателями контрольной группы у пациентов ХСН III-IV ФК с анемией происходило снижение Hb на 10,4% ($p = 0,010$) и Ht на 24,1 % ($p = 0,002$), снижение уровня ферритина на 13,1% ($p = 0,612$), уровня ЭПО до нормальных величин, недостоверное снижение NT pro BNP..

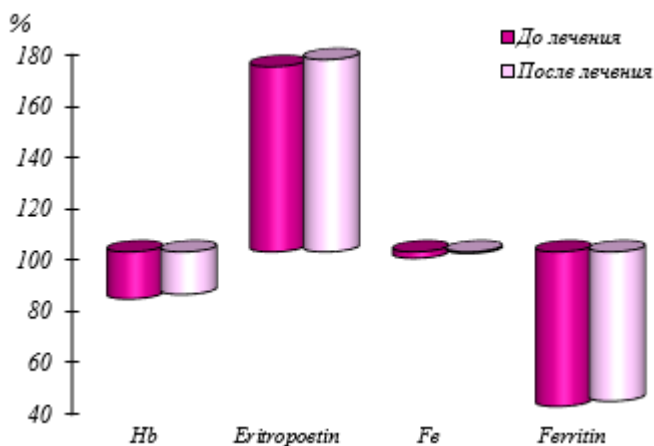


График 2. Показатели крови до и после лечения у больных I группы – ХСН I-II (контроль – 100%)

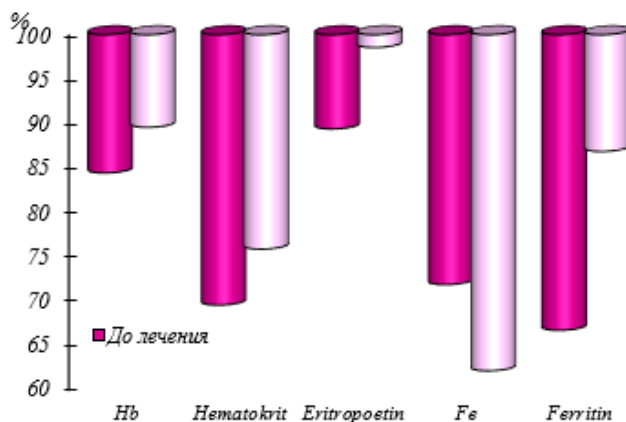


График 3. Показатели крови до и после лечения у больных I группы – ХСН III-IV (контроль – 100%).

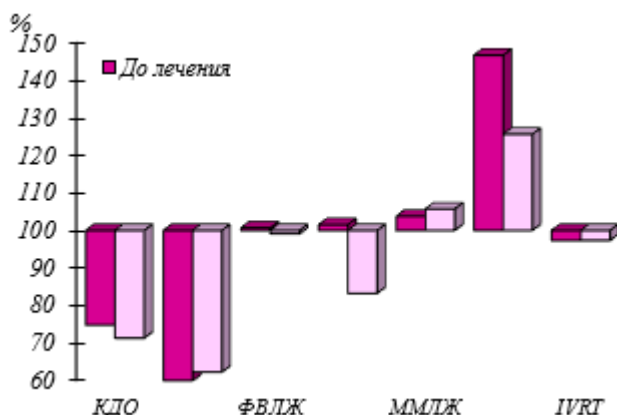


График 4. Показатели ЭХОКГ до и после лечения у больных I группы – ХСН I-II (контроль – 100%).

На фоне проведенного лечения наблюдалось недостоверное снижение ИЛ-1 ($p=0,893$), ИЛ-6 ($p=0,249$), а снижение TNF- α было в 1,6 раза ($p=0,043$). По сравнению с контрольной группой группой прослеживалась снижение уровня ИЛ-6 в 8,3 раза ($p=0,001$). Наблюдалось незначительное улучшение почечной функции: снижение уровня креатинина ($p=0,018$) на 1,2 % и повышение СКФ ($p=0,866$).

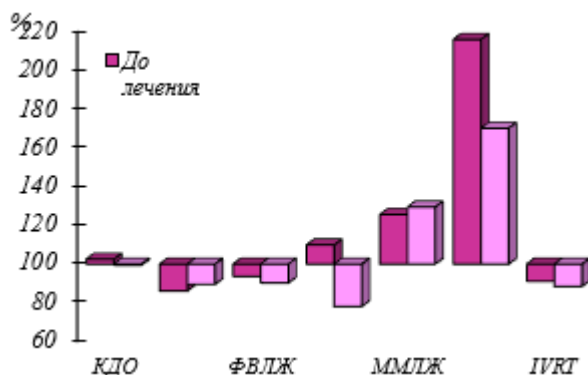


График 5. Показатели ЭХОКГ до и после лечения у больных I группы –ХСН III-IV (контроль – 100%).

Анализ показателей систолической функции миокарда ЛЖ показал, что у всех пациентов ХСН с анемией III-IV ФК на фоне лечения базисными препаратами происходило снижение размеров КДО ($p=0,027$), КСО ($p=0,027$), ПЖ ($p=0,317$), ЛП ($p=0,458$) и ММЛЖ была достоверно снижена ($p=0,017$), однако повышение ФВЛЖ на 3,0 % ($p=0,059$) было недостоверным. Анализ показателей диастолической функции миокарда ЛЖ показал, что у больных ХСН III-IV ФК с анемией на фоне лечения базисными препаратами происходит статистически недостоверное снижение соотношения V_e/V_a ($p=0,458$), и незначительное снижение IVRT на 2,7% ($p=0,017$). По сравнению с доплер ЭХОКГ параметрами контрольной группы наблюдалось недостоверное снижение ФВЛЖ, повышение ММЛЖ, повышение размеров ЛП. Размеры ПЖ представили снижение на 19,8 % ($p=0,002$). Объемные параметры КДО и КСО были снижены недостоверно. Показатели диастолической функции миокарда ЛЖ по сравнению с контрольной группой представили достоверное снижение IVRT на 11,5 % ($p=0,003$) и недостоверное повышение индекса V_e/V_a . Показатели 6 –MTX ($p=0,018$) был незначительно достоверно повышен на 17,3 %, а ШОКС ($p=0,017$) сниженным с 11,3 баллов на 5,9 балла. Анализ показателя 6-MTX по сравнению с контрольной группой показывал недостоверное снижение пройденной дистанции у пациентов

ХСН-III-IV ФК с анемией. Наблюдалось снижение класса NYHA. у пациентов ХСН с анемией установил его снижение у 2 пациентов, перешедших из II ФК в I ФК.

Как видно по полученным результатам, у пациентов ХСН с анемией препараты базисной линии не влияют на гемопоэтические параметры. Эффективность базисной терапии снижается при ХСН с анемией под влиянием анемии, снижения ферритина, сатурации трансферрина, т.е. развития ДЖ и ЭПО дисфункции.

Полученные результаты пациентов ХСН с анемией и гипозэритропоэтиемией II группы представлены на графиках 6-9. У больных ХСН I-II ФК с анемией II группы происходит на фоне проведенного лечения достоверное повышение уровня Hb на 9,7% ($p<0,001$), по сравнению с I группой его недостоверное снижение на 0,6% ($p=0,386$), у пациентов ХСН III- IV ФК происходит повышение Hb на 16,6 % ($p=0,005$), с I группой снижение на 7,2% $p= (0,006)$.

В то же время с показателями контрольной группы, уровень Hb у пациентов ХСН I-II ФК был снижен достоверно на 17% ($p<0,001$), а у пациентов ХСН III-IV ФК на 16,9% ($p=0,010$).

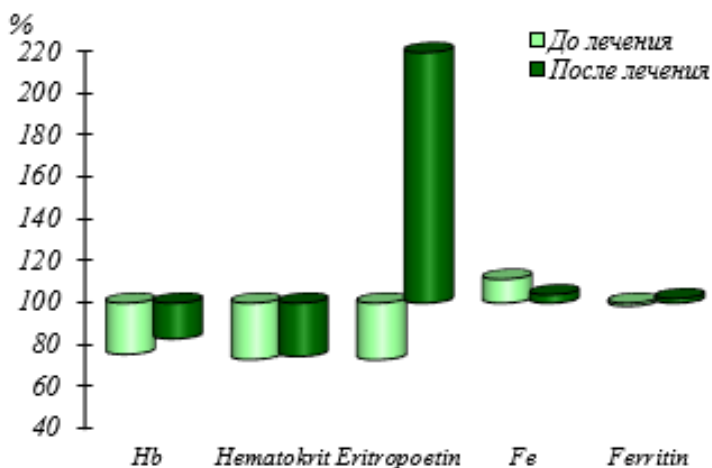


График 6. Показатели крови до и после лечения у больных II группы – ХСН I-II, получающие базисную терапию с эритропоэтином МЭБ (контроль – 100%).

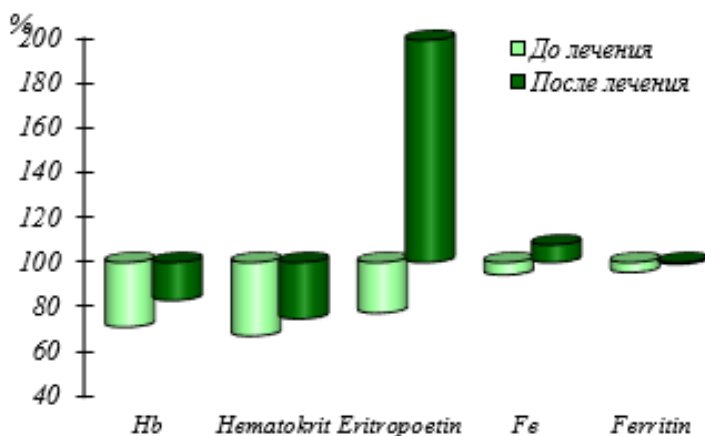


График 7. Показатели крови до и после лечения у больных II группы – ХСН III-IV получающие базисную терапию с эритропоэтином МЭБ (контроль – 100%).

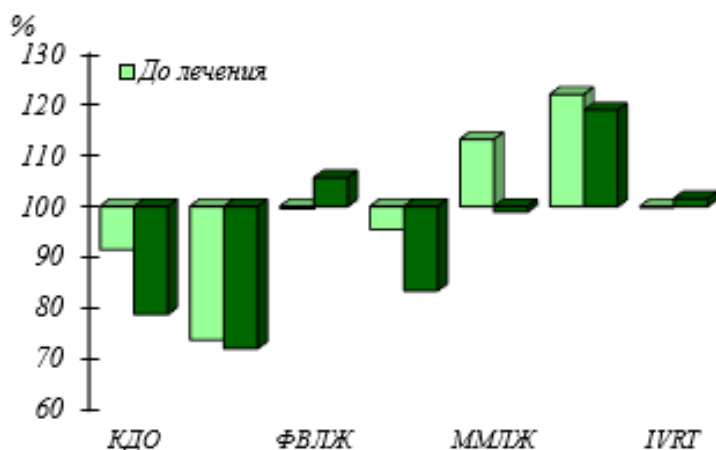


График 8. Показатели ЭХОКГ до и после лечения у больных II группы – ХСН I-II получающие базисную терапию с эритропоэтином МЭБ (контроль – 100%).

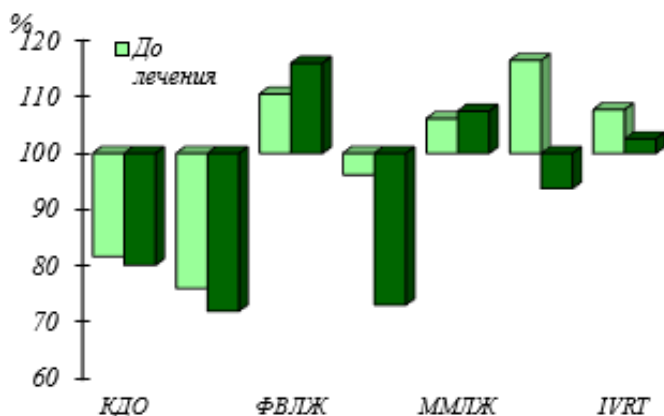


График 9. Показатели ЭХОКГ до и после лечения у больных II группы – ХСН III-IV получающие базисную терапию с эритропоэтином МЭБ (контроль – 100%).

Повышение Ht у больных ХСН I-II ФК с анемией на 2,6% ($p=0,242$), по сравнению с I группой ($p=0,032$), а у пациентов ХСН III- IV ФК- на 12,4% ($p=0,007$), а по сравнению с с I группой его снижение 1,3% ($p=0,598$). Если сопоставить значения Ht у больных с ХСН I-II ФК с показателями контрольной группы, можно отметить достоверное снижение на 25,4% ($p<0,001$); аналогичное снижение на 25,1% ($p<0,001$) наблюдалось и у пациентов с ХСН III-IV ФК.

Анализ уровня железа у пациентов ХСН I-II ФК II группы его незначительное снижение на 3% ($p=0,957$) и у больных ХСН III-IV ФК показало повышение на 16% ($p=0,285$), повышение уровня железа на 4% по сравнению с контрольной группой ($p=0,529$). Анализ результатов уровня ферритина показал его недостоверное повышение на 4,3% ($p=0,122$), что совпадает с тем, что у этой категории отсутствовал ДЖ. У пациентов ХСН I-II ФК II группы по сравнению с пациентами I группы происходило повышение ферритина в 2,4 раза, так как эти пациенты были с ДЖ ($p=0,003$). По сравнению с контрольной группой, у пациентов II группы на фоне

проведенного лечения происходило недостоверное снижение уровня ферритина на 0,8% ($p=0,823$). У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией также повышение ферритина было недостоверным на 4,7% ($p=0,475$), по сравнению с пациентами I группы повышение ферритина наблюдалось на 14,2% ($p=0,899$), при сравнении с показателями контрольной группы было выявлено его недостоверное повышение на 7,8% ($p=0,544$). У больных ХСН I-II ФК и III-IV ФК II группы СТ после проведенной терапии не изменилась и осталась $> 20\%$. ($p=1,000$). У больных ХСН I-II ФК подъем в крови ЭПО после лечения поднялся почти в 3 раза ($p < 0,001$), а по сравнению с пациентами I группой был также повышен ($p=0,063$). По сравнению с контрольной группой у данной категории больных подъем уровня плазменного ЭПО повысился в 2,2 раза ($p=0,007$). У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией на фоне проведенного лечения подъем уровня ЭПО в крови был достоверно повышен в 2,5 раза ($p=0,041$), а по сравнению с пациентами I группой был также повышен ($p=0,554$), по сравнению с группой контроля в 2 раза ($p=0,184$) и с I группой ($p=0,139$).

У пациентов ХСН I-II ФК II группы уровень NTproBNP уменьшился на 48,4% ($p < 0,001$), а по сравнению с пациентами I группы был повышен ($p=0,460$). При сопоставлении с показателем контрольной группой было установлено, что у всех пациентов ХСН с анемией, входящих во II группу, наблюдается тенденция к снижению концентрации NTproBNP в плазме крови, ($p=0,443$). А у пациентов ХСН III-IV ФК II группы уровень NTproBNP в плазме крови достоверно уменьшился на 49,1% ($p=0,005$), а по сравнению с пациентами I группы снизился ($p=0,612$). На фоне проведенной терапии у пациентов ХСН I-II ФК с анемией II группы уровни TNF- α снижается достоверно на 67,2% или в 3,1 раза ($p < 0,001$), а по сравнению с пациентами I группы был недостоверно снижен ($p=0,922$), с контрольной группы представилось снижение на 25,3% ($p=0,184$). У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией наблюдался достоверное снижение уровня TNF- α на 59% ($p=0,034$), а по сравнению с пациентами I группы был недостоверно ниже

($p=0,499$). У пациентов ХСН I-II ФК II группы уровень ИЛ-6 уменьшился на 69,5% ($p<0,001$), а по сравнению с пациентами I группы снизился в 2,1 раза ($p=0,025$), по сравнению с показателем контрольной группы был снижен на 61,8% ($p=0,528$). У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией происходит снижение уровня ИЛ-6 в 3,2 раза ($p=0,028$). Сравнение результатов ИЛ-6 в плазме крови с показателями I группы недостоверно показал повышение в 3,3 раза ($p=0,076$), но полученный результат был в пределах нормы. Уровень в плазме крови ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой, также достоверно снизился на 60,6% ($p=0,021$). У пациентов ХСН I-II ФК II группы уровень ИЛ-1 уменьшился на 31,5% ($p=1,000$), а по сравнению с пациентами I группы снизился в 3,4 раза ($p=0,820$). По сравнению с группой контроля (см. главу 4 и табл.4) и I группой (см. табл.4.5) наблюдалась снижение активации ИЛ-1 на 25, 0 % ($p=0,045$). У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией происходит снижение уровня ИЛ-1 на 30% ($p=0,091$), но по сравнению с показателем пациентов I группы, он был недостоверно выше ($p=0,735$), по сравнению с группой контроля наблюдалось снижение ИЛ-1, в 1,6 раза ($p=0,236$). Полученные результаты положительной динамики показателей ПЦ у пациентов ХСН с анемией продемонстрировал подавление цитокиновой агрессии при включении в комбинированную терапию МЭБ. Динамика уровня креатинина в крови и СКФ у пациентов ХСН I-II ФК с анемией представила достоверное снижение первого на 23,7% ($p=0,002$) и повышение второго на 24,5% ($p=0,002$), который также был выше показателя I группы ($p=0,021$). Однако уровень креатинина по сравнению с контрольной группой оставался выше на 7,2 % ($p=0,286$), а СКФ оставался сниженным на 16,4% ($p=0,112$). Уровень креатинина в плазме крови на фоне проведенной терапии уменьшился на 21% ($p=0,005$) соответственно у пациентов - ХСН III-IV ФК с анемией. Однако по сравнению с контрольной группой оставался выше на 24,8% ($p=0,021$), а по сравнению с I группой также снижается на 12,2% ($p=0,075$) соответственно. У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией СКФ

повысился 14,9% ($p=0,007$) и был выше по сравнению с показателем I группы, по сравнению с контрольной группой оставался достоверно сниженным на 26,9% ($p=0,057$). Тест с 6-MTX у больных ХСН I-II ФК с анемией достоверно повысился на 25,1 % ($p<0,001$) и у пациентов ХСН III-IV ФК на 38,3% ($p=0,017$). По сравнению с показателями контрольной группы I группы данные 6-MTX пациентов были снижены, но недостоверно. По сравнению с показателем 6-MTX контрольной группы у пациентов ХСН III-IV Ф.К с анемией наблюдалось его недостоверное снижение на 2,8 %.($p=0,908$) , а в сравнении с показателем I группы повышение на 21,5% .($p=0,151$)

Анализ параметров систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов ХСН I-II ФК с анемией и гипозритропозитинемией установил достоверное снижение таких параметров систолической функции миокарда ЛЖ, как КСР, ТЗСЛЖ, ТМЖП, КСО, КДО, УО, МО, ММЛЖ и достоверное повышение ФВЛЖ и $\Delta S\%$. Причем повышение ФВЛЖ было отмечено на 10,1% ($p<0,001$).ММЛЖ была снижена на 23,9% ($p<0,001$). По сравнению с показателями контрольной группы показатель ФВЛЖ был повышен на 15,9 % и с I группой на 28,4%, но недостоверно.Повышение ФВЛЖ в итоге произошло достаточным -на 12,1 %. Снижение показателя МО было достоверно на 24,6% ($p=0,002$), а $\Delta S\%$ достоверно повысился на 31% ($p=0,004$).ММЛЖ также был достоверно снижен на 12,9 % ($p=0,012$). Параметры IVRT показало достоверное снижение ($p<0,001$) на 1,7 %, а Ve/Va недостоверное повышение ($p=0,252$). Сравнение с показателем контрольной группы представило его недостоверное повышение, но по сравнению с показателем I группы недостоверно снижение. Однако сравнение с результатами после лечения контрольной группы показали его достоверное повышение ($p=0,039$).Сравнение с показателем пациентов I группы продемонстрировало достоверное повышение IVRT на 4,3 % ($p=0,019$).

У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией и гипозритропозитинемией наблюдалось достоверное снижение таких параметров систолической функции миокарда ЛЖ, как КСО

($p=0,006$), ЛП ($p=0,003$), ПЖ ($p=0,011$), ММЛЖ ($p=0,012$), и повышение ФВЛЖ ($p=0,012$). Причем повышение ФВЛЖ было отмечено на 12,1% ($p<0,001$). По сравнению с показателями контрольной группы показатель ФВЛЖ был повышен на 15,9 % и с I группой на 28,4%, но недостоверно.

Результаты лечения показывают, что наличие анемического синдрома на начальных этапах ХСН должно четко учитываться для начала терапии, потому что терапия МЭБ показала достоверную положительную динамику параметров систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ. Анализ параметров диастолической функции на фоне лечения представил достоверное повышение Ve/Va на 3,3% ($p=1,000$), соответственно и снижение IVRT на 5,1% ($p=0,002$), соответственно. Сравнение Ve/Va у пациентов ХСН III-IV ФК с анемией показателем I группы представило его снижение на 6,2 % ($p=0,042$), а по сравнению с контрольной группой тоже снижался на 6,2 % ,но недостоверно. Однако показатель IVRT у пациентов II группы по сравнению с контрольной группой был достоверно повышен на 2,6 % ($p<0,001$), а . по сравнению с I группой был повышен на 15,8 % ($p=1,000$).

Наблюдалось снижение ШОКС у пациентов ХСН I-II ФК с анемией и гипозэритропоэтинемией с 7,8 баллов до 2,5 балла ($p<0,001$), а у пациентов ХСН III-IV ФК с анемией II группы с 11 баллов на 3,8 балла. Отмечалось снижение класса NYHA со II класса на I у 9 пациентов, снижение класса NYHA с III ФК перешли на I ФК – 1 пациент , из III ФК на II ФК - 5 пациентов, снижение дозы и числа мочегонных препаратов.

При включении в комбинацию к базисным препаратам МЭБ у больных ХСН с анемией не сопровождается развитием железодефицитного состояния. Итак, анализ полученных данных подтверждает эритропоэтиновую дисфункцию у больных ХСН с анемией, что повлекло за собой развитие анемического синдрома. У данной категории пациентов с целью коррекции уровня ЭПО в плазме крови необходимо назначение МЭБ.

Результаты лабораторных и функциональных исследований пациентов ХСН I-II ФК с анемией и ДЖ III группы

представлены в графиках 10-13. Таким образом, у больных ХСН с анемией и ДЖ, также с нормо- или гиперэритропоэтинемией при назначении ВВПЖ (сахарата железа III) с препаратами базисной линии происходит достоверное повышение уровня Hb на 5,2% ($p=0,001$), Ht на 5,9% ($p=0,004$), плазменного ферритина в 2,1 раза ($p<0,001$) и сатурации трансферрина $>20\%$ ($p=0,001$), к недостоверному снижению уровня ЭПО в пределах нормы $-7,5\pm 1,6$ МЕ/мл. ($p=0,108$). Повышение уровня железа было незначительным ($p=0,879$). По сравнению с результатами I группы повышение Hb было незначительным ($p=0,449$), снижение Ht недостоверным ($p=0,240$), повышение ферритина было достоверным в 2,5 раза ($p=0,001$) и СТ $>20\%$ ($p=0,025$). По сравнению с показателями контрольной группы прослеживалась снижение Hb на 14,9% ($p<0,001$). Ht на 24% ($p<0,001$), ферритина на 6% ($p=0,966$), показатель ЭПО был ниже на 37,1% ($p=0,388$). У больных ХСН I-II ФК на фоне проведенной терапии происходит достоверное снижение уровня NTproBNP в плазме крови на 27,8% ($p=0,001$), по сравнению с пациентами ХСН с анемией I группы данный показатель у больных ХСН I-II ФК с анемией уменьшился на 92,7% ($p=0,001$). По сравнению с показателями контрольной группы наблюдалось уменьшался в 2,2 раза ($p=0,001$). У пациентов ХСН I- II ФК с анемией на фоне проведенной терапии происходило снижение ИЛ-1 на 36,7 % ($p=0,100$), по сравнению же с показателями I группы тоже снижался ($p=0,608$), с контрольной группой был повышенным в 2,7 раза ($p=0,038$). Уровень ИЛ-6 был недостоверно повышенным ($p=0,253$), а по сравнению с I группой был повышенным в 4,7 раза ($p=0,001$), по сравнению с контрольной группой был ниже..на 12,9%

Уровень TNF- α в плазме крови был недостоверно повышенным. ($p=0,867$), по сравнению с показателем I группы был выше в 2,1 раза ($p=0,024$), контрольной группы прослеживалась незначительное снижение в 1,2 раза ($p=0,332$),.

У пациентов ХСН с анемией I-II ФК наблюдалось достоверное снижение уровня креатинина на 13,1% ($p=0,002$) на фоне проведенной терапии, по сравнению с I группой также

снижен на 4,9% ($p=0,001$), по сравнению с контрольной группой уровень креатинина в плазме крови был повышен на 4,9%. ($p=0,462$). Наблюдалось достоверное повышение СКФ у пациентов III группы на фоне проведенной терапии пациентов ХСН I- II ФК на 9,7% ($p=0,006$). По сравнению с показателем пациентов контрольной группы он был снижен на 24,5 % ($p=0,005$), а с показателем I группы СКФ повышался на 6,3% ($p=0,650$).

У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией и ДЖ III группы повышение уровня Hb наблюдалось на 5,2% ($p=0,030$), Ht на 6,1% ($p=0,039$), плазменного ферритина в 1,4 раза ($p=0,071$) и сатурации трансферрина $>20\%$ ($p=0,008$), к недостоверному снижению уровня ЭПО с 52,5 МЕ до пределов нормы ($p=0,349$). Уровень железа был в пределах нормы ($p=0,948$). По сравнению с результатами I группы повышение Hb было на 14,2% ($p=0,855$), повышение Ht на 25,1% ($p=0,854$), повышение ферритина было в 1,4 раза ($p=0,071$) и $CT>20\%$ ($p=0,576$).

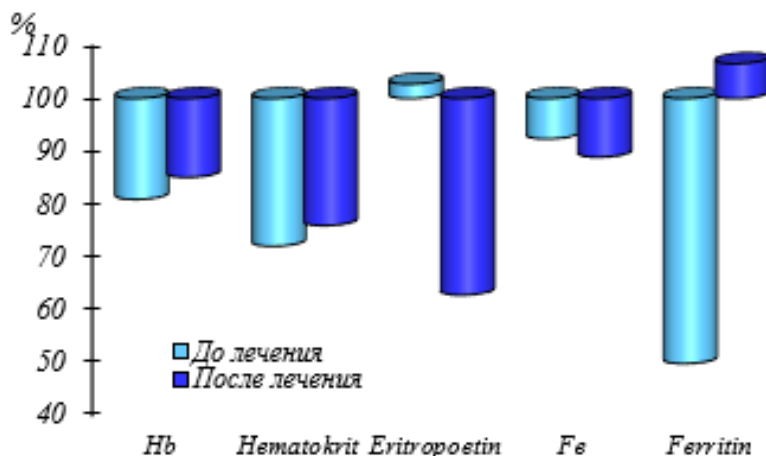


График 10. Показатели крови до и после лечения у больных III группы – ХСН I-II (получающие базисную терапию с внутривенным введением сахара железа III (контроль – 100%).

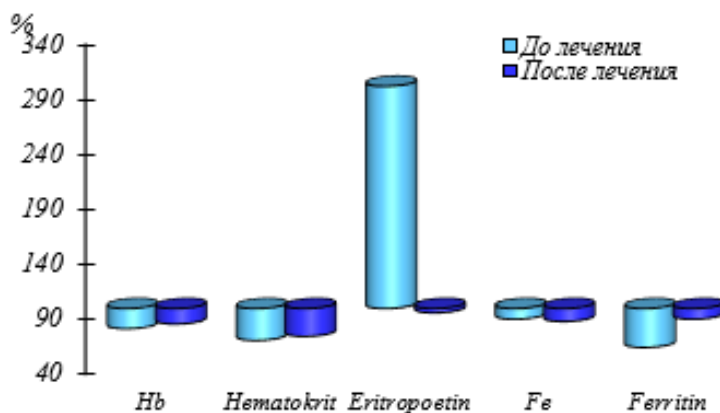


График 11. Показатели крови до и после лечения у больных III группы – ХСН III-IV (получающие базисную терапию с внутривенным введением сахара железа III (контроль – 100%).

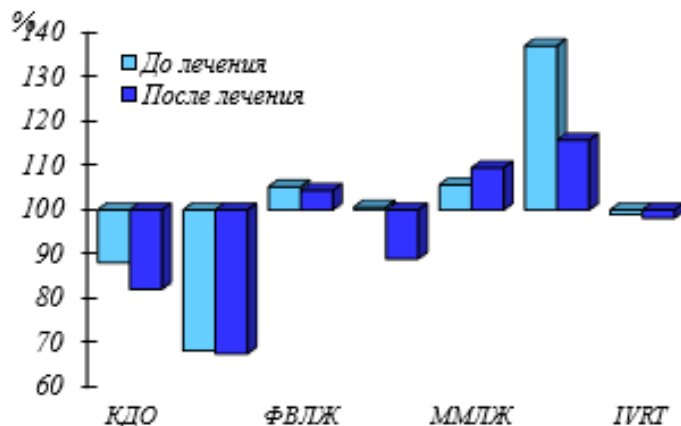


График 12. Показатели ЭХОКГ до и после лечения у больных III группы ХСН I-II ФК (получающие базисную терапию с внутривенным введением сахара железа III (контроль – 100%).

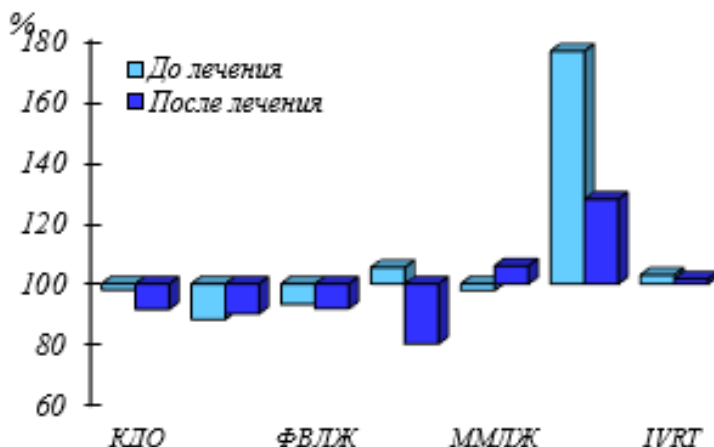


График 13. Показатели ЭХОКГ до и после лечения у больных III группы – ХСН III-IV (получающие базисную терапию с внутривенным введением сахара железа III (контроль – 100%).

По сравнению с показателем I группы наблюдалось его повышение на 3,9 % ($p=0,672$), а с показателем контрольной группы был снижен на 9,7% ($p=0,539$). Показатель уровня в крови ЭПО был повышенным, т.е. в этой группе наблюдались пациенты с гиперэритропоэтиемией. На фоне лечения наблюдалось на 69,3% ($p=0,349$)

Анализ показателя уровня NTproBNP у пациентов ХСН III-IV ФК показал, что уровень NTproBNP в плазме крови на фоне лечения снижается на 23,2% ($p=0,035$). При сравнении уровня NTproBNP в плазме крови с показателями I группы следовало его повышение в 2,2 раза, ($p=0,006$), так как исходное значение уровня NTproBNP I группе был ниже, с показателями контрольной и I группы следовало его снижение в 2,1($p=0,002$) раза. У пациентов ХСН III- IV ФК с анемией на фоне проведенной терапии происходило снижение ИЛ-1 на 34% ($p=0,088$), по сравнению с показателями I группы повышался в 1,6 раза ($p=0,904$), с показателем контрольной группы он был

повышен в 1,9 раза ($p=0,038$). Уровень ИЛ-6 также снижался на 16,8 % ($p=0,309$) на фоне лечения, по сравнению с показателем I группы он был повышен в 14,2 раза ($p=0,849$) и с контрольной группой в 1,7 раза ($p=0,002$). Уровень TNF- α в плазме крови был сниженным на 1,1% ($p=0,408$). По сравнению с I группой был повышен в 1,2 раза ($p=0,762$) и контрольной группой в 2 раза($p=0,065$). У пациентов ХСН с анемией III-IV ФК наблюдалось достоверное снижение уровня креатинина на 13,8% ($p=0,038$), по сравнению с I группой также снижен на 18,7% ($p=0,004$), с контрольной группой был повышен на 15,6%($p=0,062$). СКФ на фоне лечения был повышен на 8,3% ($p=0,125$). По сравнению с показателем контрольной группы было его снижение на 28,4% ($p=0,007$), а показателем I группы он был повышен на 8,6% ($p=0,628$).

Повышение теста с 6-МТХ у пациентов ХСН с анемией III- IV ФК было на 21,6% ($p<0,001$). По сравнению с контрольной группой показатель был ниже на 9,0% ($p=0,236$) и по сравнению с I группой выше на 13%,($p=0,303$). Снижение ШОКС с у пациентов ХСН с анемией I-II ФК с 6,6 баллов до 2,1 балла ($p<0,001$) и у пациентов ХСН III-IV ФК с 10,9 баллов до 3,6 балла ($p<0,001$). Однако при этом снижение класс NYHA наблюдалось у 1 пациентов, перешедшего со II ФК на I ФК , у 3 переход из III ФК на II ФК и 1 пациент перешел из IV ФК на III ФК, а также происходило снижение дозы и числа мочегонных препаратов.

Результаты динамики показателей систолической функции миокарда ЛЖ у пациентов ХСН I-II с анемией III группы на фоне проведенной терапии наблюдались достоверное повышение ФВЛЖ на 3,1% ($p<0,001$), снижение ММЛЖ на 9,9% ($p<0,001$), размера ПЖ на 1% ($p=0,005$), ЛП на 2.3% ($p<0,001$). ЛП ($p< 0,001$). Сравнение с показателями I группы и контрольной группы показало повышение ФВЛЖ на 5,3 % ($p=0,242$) и 4,4% ($p=0,175$),повышение ММЛЖ на 5,9% ($p=0,208$) и снижение на18,2% ($p=0,627$). На фоне проведенной терапии снижение показателя Ve/Va на 6,9% ($p=0,458$),по сравнению с Ve/Va контрольной группы он по высылся на 15,7%

($p=0,180$), а по сравнению с показателем I группы был снижен на 7,9% ($p=0,309$)., А в отличие от него показатель IVRT достоверно снизился на 4,1% ($p<0,001$), но по сравнению с показателями контрольной и I групп был снижен на 1,8% ($p=0,906$) и повышен на 0,9% . ($p=0,511$)

Наблюдалось повышение класса NYHA с III на II, с IV класса на III, снижению дозы и числа мочегонных препаратов. Динамика параметров систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов ХСН III- IVФК с анемией III группы на фоне проведенной терапии наблюдались достоверное повышение ФВЛЖ на 5,3% ($p<0,001$), снижение ММЛЖ на 7,0% ($p<0,001$), размера ПЖ на 4,0% ($p=0,005$), ЛП на 3,2% ($p<0,001$). Сравнение с показателями контрольной группы показало снижение ФВЛЖ на 8,1 % ($p=0,026$) , повышение ММЛЖ на 5,9% ($p=0,290$), с I группой ФВЛЖ повысилась на 1,8 % . ($p=0,626$) , ММЛЖ снизилась на 18,2 % ($p=0,146$) . Показатели диастолической функции миокарда ЛЖ Ve/Va был недостоверно снижен на 7,4% ($p=0,732$). Индекс Ve/Va по сравнению с показателями контрольной и I группы был повышен на 27,7 % ($p=0,149$) и повышен в 1,3 раза. ($p=0,145$) Параметр IVRT незначительно недостоверно снижен на 1,5% ($p=0,733$), по сравнению с I группой был достоверно снижен повышен на 14,8% ($p<0,001$), с контрольной группой повышен на 1,6% ($p=0,671$).

Результаты пациентов ХСН с анемией IV группы представлены в графиках с 14-17. У больных ХСН с анемией IV группы при ХСН I-II ФК на фоне проведенной терапии происходит достоверное повышение уровня Hb на 8,4% ($p<0,001$), Ht на 15,4% ($p<0,001$), уровня железа на 8,1% ($p<0,001$), уровня ферритина в крови в 4,2 раза ($p<0,001$), СТ $>20\%$, ЭПО в крови в 7,3 раза ($p<0,001$) и снижение уровня NTproBNP в плазме крови на 54,2% ($p<0,001$) , уровня ИЛ-1 в плазме крови на 85,6% , уровня ИЛ-6 в плазме крови на 78,2% ($p<0,001$), уровня TNF- α в плазме крови на 91,7 %. По сравнению с пациентами I группы пациентов ХСН с анемией и контрольной группы также происходило повышение уровня Ht

на 11,8 % ($p=0,001$) и его снижение на 10,4% ($p=0,002$) , но уровень Hb был снижен на 0,6 % ($p=0,944$). По сравнению с пациентами I группы пациентов ХСН с анемией и контрольной группы также происходило повышение уровня железа и ферритина 3,4 раза ($p<0,001$) и 1,4 раза ($p<0,001$), СТ >20%. По сравнению с пациентами I группы пациентов ХСН с анемией и контрольной группы также происходило повышение уровня ЭПО 1 раза и 1,8 раза ($p=0,018$). По сравнению с пациентами контрольной группы повышение уровня NTproBNP в 1,6 раза ($p=0,003$). По сравнению с пациентами I группы пациентов ХСН с анемией и контрольной группы также происходило снижение уровня цитокиновой агрессии, ИЛ- 6 в 1,6 раза и 8,6 раза соответственно ($p<0,001$).

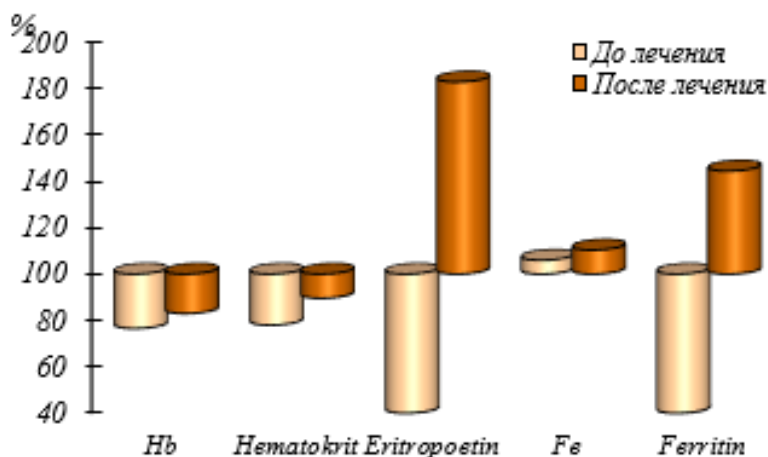


График 14. Показатели крови до и после лечения у больных IV группы – ХСН I-II (получающие базисную терапию с МЭБ и внутривенным введением сахара железа III) (контроль – 100%).

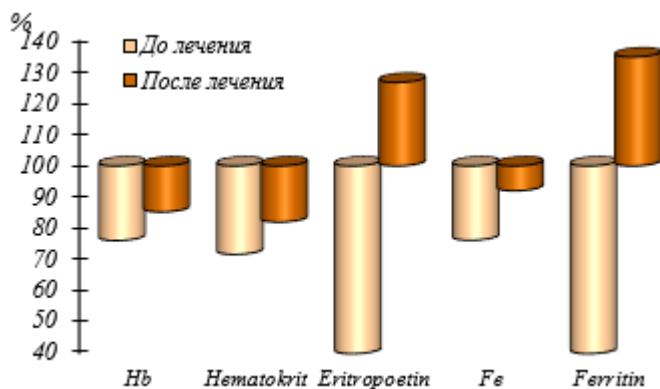


График 15. Показатели крови до и после лечения у больных IV группы – ХСН III-IV (получающие базисную терапию с МЭБ и внутривенным введением сахара железа III) (контроль – 100%).

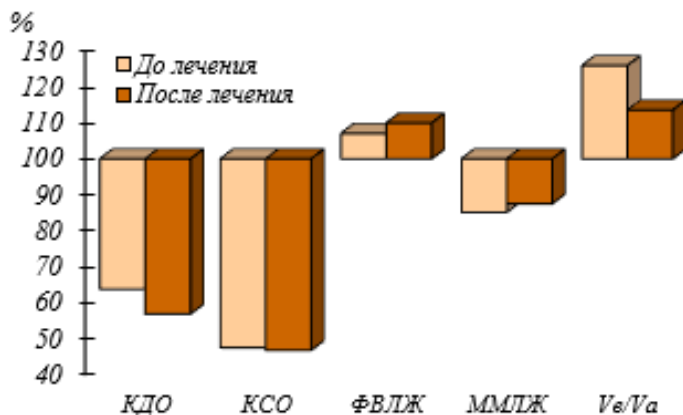


График 16. Показатели ЭХОКГ до и после лечения у больных IV группы ХСН I-II ФК (получающие базисную терапию с МЭБ и внутривенным введением сахара железа III) (контроль – 100%).

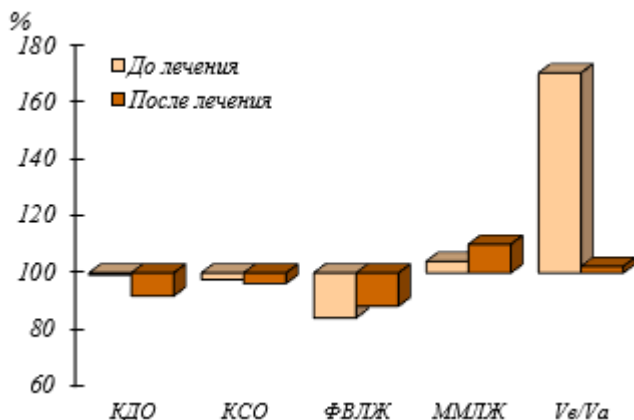


График 17. Показатели ЭХОКГ до и после лечения у больных IV группы – ХСН III-IV (получающие базисную терапию с МЭБ и внутривенным введением сахара железа III) (контроль – 100%).

На фоне лечения происходило снижение уровня креатинина на 12% ($p=0,012$), повышение СКФ на 7,4 % ($p=0,002$), по сравнению с I группой наблюдалась также ее возрастание на 29,7% ($p < 0,001$). Анализ параметров систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов ХСН I-II ФК с анемией IV группы установил на фоне лечения достоверное снижение КДО, КСО ($p < 0,001$), ММЛЖ на 10,6 % ($p < 0,001$), снижение размеров ЛП на 2,8% ($p < 0,001$), ПЖ. ФВЛЖ была повышена на 6,7 % ($p < 0,001$), по сравнению с I группой также повышена на 11% ($p=0,028$). Показатели диастолической функции миокарда ЛЖ IVRT на фоне лечения не изменялся, Vc/Va незначительно снижался. 6-МТХ на фоне лечения повышался на 21,6% ($p < 0,001$), по сравнению с I группой ($p=0,017$) и контрольной группой ($p=0,011$) также был повышен. ШОКС снизился с 6,5 баллов до 2,2 балла ($p < 0,001$).

У пациентов ХСН III-IV ФК с анемией и ДЖ, с гипозритропозитинемией на фоне лечения происходило повышение Hb на 12% ($p=0,003$), по сравнению с контрольной группой ($p=0,004$).

Также повышение Ht на 15,4%. ($p=0,003$), по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Наблюдалось повышение уровня железа на 22,7% ($p= 0,004$). Возрастание уровня ферритина в крови фоне лечения в 3,5 раза ($p=0,003$), по сравнению с контрольной группой ($p=0,023$). СТ повысилась на фоне лечения больше 20 % ($p= 0,001$), по сравнению с пациентами I группы больше 20 % ($p=0,021$). Повышение уровня ЭПО в крови на фоне лечения в 5,6 раза ($p= 0,004$). было достоверным, по сравнению с пациентами I группы больных ХСН с анемией и контрольной группы также происходило повышение уровня ЭПО. Уровень ИЛ-1 снижался незначительно в 2,7 раза ($p=0,050$), Уровень ИЛ-6 у пациентов ХСН III-IVФК с анемией на фоне лечения достоверно снижался на 43,7% ($p=0,014$), по сравнению с показателем контрольной группы также был снижен в 2,5 раза ($p=0,029$). Динамика TNF- α продемонстрировало достоверное снижение его уровня в крови на фоне лечения на 67,0% ($p=0,008$), по сравнению с пациентами I группы прослеживалось снижение его уровня в 2,3 раза ($p=0,030$). Уровень креатинина у пациентов ХСН III-IVФК с анемией IV группы достоверно снижался на 11,7% ($p=0,012$) после лечения, а по сравнению с I группой также был сниженным на 15,4% ($p=0,026$). Повышение СКФ на фоне лечения было достоверное на 15,8% ($p=0,012$), по сравнению с показателем I группы происходило его достоверное повышение на 35,5% ($p=0,021$) соответственно.

Полученные результаты динамики параметров систолической функции миокарда ЛЖ пациентов ХСН III-IV ФК с анемией IV группы на фоне терапии установили достоверное снижение ЭХОКГ параметров таких, как КДО на 8,7 %, КСО на 9,0% ($p=0,003$). ММЛЖ была снижена на 9,0% ($p=0,004$). ФВЛЖ была достоверно повышена на 12,2% ($p=0,003$). Размеры ЛП были снижены после лечения на 4,6% ($p=0,011$) и ПЖ на 3,3 % ($p=0,026$). Анализ показателей диастолической функции, выявил у пациентов ХСН III-IVФК с анемией IV группы на фоне проведенной терапии достоверное снижение Ve/Va на 23,2 % ($p=0,028$) и повышение IVRT на 5,5 % ($p=0,009$), но по

сравнению с показателем контрольной группы его недостоверное снижение. Показатель теста с 6-минутной ходьбой у пациентов ХСН III-IVФК был достоверно повышен на 64,9% ($p < 0,001$). Наблюдалось снижение класса NYHA со II ФК на I ФК у 10 пациентов, с III ФК на II ФК у 3 пациентов, а также дозы и числа назначаемых мочегонных препаратов. Было установлено снижение ШОКС с 10,9 баллов до 3, 6 балла ($p < 0,001$).

Основная задача настоящего исследования было- дать правильную коррекцию анемического синдрома, снижающую эффективность базисных препаратов и отягчающую течение ХСН. Терапия базисными препаратами у больных ХСН с анемией не влияет на уровни, ферритина, ЭПО в плазме крови, СТ. Анемический фактор сопровождался ингибированием снижения уровня плазменного NTproBNP и цитокиновой агрессии при лечении базисными препаратами. Положительная динамика параметров систолической функции миокарда ЛЖ были недостоверными. Наличие анемии при ХСН повышает степень тяжести диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Мы подошли к этой проблеме с учетом уровней в крови ферритина, СТ, ЭПО, что отсутствует в литературе. Тактика лечения в литературе была направлена непосредственно на коррекцию анемии без учета таких важных показателей как уровни ферритина, СТ и ЭПО в совокупности. В литературе имеются данные по применению терапии ХСН с анемией непосредственно эритропозтинами, ВВПЖ железа III полисахаридного комплекса или их комбинации. В то же время в литературе мало данных о комбинированной терапии пациентов ХСН с анемией базисными препаратами с МЭБ, с железа III полисахаридным комплексом, в следствии малоизученности МЭБ. В отличии от данных литературы, и даже на наш взгляд утвержденных гайдлайнов, в наших результатах имеются положительные, новые данные по применению ЭСС в лице МЭБ. Из эритропозтин стимулирующих средств применялись коротко действующие препараты или дарбопозтин-α.

Однако для коррекции анемии при ХСН необходимо постоянная активация эритропоэтиновых рецепторов, что осуществляется благодаря МЭБ, напоминающего физиологический эритропоэз. Нельзя сказать, что обнадеживающие результаты терапии пациентов ХСН с анемией касаются только ВВПЖ. А как же быть, если имеется дефицит ЭПО или гипозритропоэтинемия? Этот факт неизбежен и от него отходить нельзя. Иновационным в нашей работе являлось применение МЭБ, который в отличие от других, эритропоэтиновых препаратов, частности от применяемого в европейских исследованиях препарата дарбопоэтин- α , α -эпоэтина, β -эпоэтина не способствует к артериальной гипертензии, тромбозам. Отсутствовали в анализе крови тромбоцитоз и негативные изменения коагулограммы. Таким образом, не ограничиваясь гайдлайнами, необходимо проводить дальнейшие исследования по применению ВВПЖ и ЭСС. Мы свои исследования по применению нового ЭЭС-МЭБ провели. Возможно, что необходимы средства, вследствие дороговизны МЭБ, провести крупные рандомизированные исследования.

ВЫВОДЫ

1. При прогрессировании ХСН с анемией снижается уровень Hb ХСН-II ФК на 24,4% ($p<0,001$), ХСН III-IV ФК на 28,7% ($p<0,001$), а также Ht на 27,9% ($p<0,001$) и на 32,7% ($p<0,001$) соответственно. Наличие анемии сопровождается с ДЖ и (снижение ферритина на 69,2% при СТ<20% и 61,3% СТ<20% соответственно) и без ДЖ. Также наблюдаются признаки ухудшения почечной функции: повышение креатинина, снижение СКФ на 32,8% ($p=0,002$) и 36,0% ($p=0,011$) соответственно. Толерантность к физической нагрузке снижается с прогрессированием класса NYHA . (10,15,16,22,24)

2. У пациентов с ХСН и анемией наблюдается разнообразная картина эритропоэтической активности и ДЖ: нормальный уровень эритропоэтина выявляется у 36,2% пациентов из них 30,5 % с ДЖ, в то время как у 44,9% фиксируется гипозритропоэтинемия из них 25,2% с ДЖ, а у 18,9% – гиперэритро-

поэтинемия, из них 6,8% с ДЖ. Гиперэритропоэтинемия встречалась у тяжелой категории больных- ХСН III-IV ФК с постинфарктным кардиосклерозом и сопутствующим СД II типа. (20,25,34)

3. У больных ХСН с анемией наблюдается сравнительно резкое повышение уровня NT pro BNP на 79,7% ($p<0,001$). При этом наибольшее его повышение наблюдается у больных с ДЖ и СТ $<20\%$ (21,41,43,46,47)

4. У пациентов ХСН с анемическим синдромом наблюдается усиление воспалительной активности, проявляющееся повышением концентрации в плазме ИЛ-6 и TNF- α . Особенно выражено повышение уровня TNF- α у больных тяжелой формой ХСН III-IV ФК в 3,7 раза ($p=0,042$), а также ИЛ-6 на 76,6% у пациентов с ДЖ при СТ $<20\%$.. (30,36,37,39,44,50)

5. При ХСН I-II ФК на фоне анемии систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) остаётся сопоставимой с контрольной группой. Однако у пациентов с ХСН III-IV ФК фиксируется снижение ФВЛЖ на 15,8% ($p=0,030$). Диастолическая функция также изменяется: при I-II ФК чаще определяется псевдонормальный тип (V_e/V_a повышается на 46,6%, ($p=0,004$), а при III-IV ФК преобладает рестриктивный тип (V_e/V_a увеличивается в 2,2 раза, $p=0,007$) (53,54,55,60,61)

6. У больных ХСН I-II ФК с анемией выявлены положительные корреляции между уровнем Hb и следующими показателями: ферритин ($p=0,282$), СТ ($p=0,282$), Ht ($p=0,515$), V_e/V_a ($p=0,220$), СКФ ($p=0,291$), а также между СТ и ММЛЖ ($p=0,167$). Обратные корреляции установлены между Hb и NT-proBNP ($p=-0,230$), ЭПО и ИЛ-6 ($p=-0,195$), СТ и ИЛ-1 ($p=-0,165$), V_e/V_a ($p=-0,168$). У пациентов с ХСН III-IV ФК обнаружены положительные связи между Hb и СКФ ($p=0,292$), V_e/V_a ($p=0,328$), и отрицательные – между Hb и TNF- α ($p=-0,276$), СТ и NT-proBNP ($p=-0,383$), V_e/V_a ($p=-0,321$), Ht и креатинином ($p=-0,447$) (61,66)

7. Эффективность терапии базисными препаратами у больных ХСН с анемическим синдромом снижается под влиянием анемии, дефицита железа и эритропоэтиновой

дисфункции. Также отсутствуют значимое улучшение систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ: ФВЛЖ улучшилась на 2,3 % ($p<0,001$), а диастолическая – IVRT снизилась на 3,3 % ($p<0,001$) пациентов ХСН I-II ФК с анемией. У пациентов ХСН III-IV класса повышение ФВЛЖ было на 3 % ($p=0,059$), а снижение IVRT на 3,1 % ($p=0,017$). При этом наблюдается ухудшение ренальной функции (СКФ снижается на 1,2%, ($p<0,01$) и незначительное повышение толерантности к физической нагрузке. (53,55,60,61)

8. У больных ХСН I-II ФК и III-IV ФК с анемией и гипоэритропоэтинемией применение комбинированной терапии базисных препаратов с МЭБ способствовало повышению Hb на 9,7% ($p<0,001$) и на 16,6 % ($p=0,005$) соответственно , Ht на на 2,6% и 12,4% ($p=0,007$), повышение уровня ЭПО в 3 раза ($p<0,001$) и в 2,5 раза ($p=0,041$), снижению NT pro BNP в 2 раза ($p<0,001$) и в 2 раза ($p=0,005$), ИЛ-6 в 2,5 раза и 3,2 раза ($p=0,028$), TNF- α в 3,1 раза ($p<0,001$) и в 2,4 раза ($p=0,034$), креатинина на 23,7% ($p=0,002$) и 13,8 % ($p=0,005$), повышение СКФ на 24,5% ($p=0,002$) и 14,9% ($p=0,007$). Наблюдалось повышение 6-MTX на 25,1% ($p<0,001$) и 38,3% ($p=0,002$). Снижение ШОКС с 7,8 баллов на 2,5 балла ($p<0,001$) и . 11 баллов на 3,8 балла ($p=0,002$). Отмечался регресс ГЛЖ на 23,9% ($p<0,001$) и 12,9% ($p=0,012$), повышение ФВЛЖ на 10,2% ($p<0,001$) и 12,1% ($p=0,002$), снижение IVRT на 1,7% и на 5,1 % ($p=0,002$). (18,19,20,22,26,28,29, 31,32,35,45,54,55,58,63.).

9. У больных ХСН I-II ФК и III-IV ФК с анемией и ДЖ применение комбинированной терапии базисных препаратов с внутривенным сахаратом железа III способствовало к достоверному повышению уровня Hb на 5,2% ($p=0,001$) и на 5,2% ($p=0,030$) соответственно, Ht на 5,9 % ($p=0,004$) и на 6,1 % ($p=0,039$), плазменного ферритина в 2,1 раза ($p<0,001$) и на 40,7%, СТ $>20\%$ ($p=0,001$), , снижению уровня NT pro BNP на 27,8% ($p=0,002$) и на 23,2% ($p=0,035$), ИЛ-1 на 36,7% ($p=0,100$) и 34%, креатинина на 13,1% ($p=0,002$) и на 13,8% ($p=0,038$) и , повышению СКФ на 9,7% ($p=0,006$) и на 8,3%. Наблюдались регресс ГЛЖ на 9,9% ($p<0,001$) и на 7%

($p<0,001$), повышение ФВЛЖ на 3,1 %, ($p<0,001$) и на 5,3% , ($p<0,001$), снижение IVRT на 4,1 % ($p<0,001$). 6- MTX повысился на 16,6% ($p<0,001$) и на 21,6% ($p<0,001$). ШОКС снизился с 6,6 баллов до 2,1 баллов и с 10,9 балла на 3,6 ($p<0,001$) .. (33, 38 ,40 ,42, 53, 55, 57, 65, 66

10. У больных ХСН I-II ФК и III-IV ФК с анемией, с ДЖ и гипозэритропоэтинемией, комбинированная терапия базисными препаратами с включением МЭБ и внутривенного сахара железа III способствует достоверному повышению целевого уровня Hb на 8,4% ($p<0,001$) и на 12,0% ($p=0,003$) соответственно, Ht на 15,4% ($p<0,001$) и 15,4% ($p=0,003$), ферритина на 4,2 раза ($p<0,001$) и 3,5 раза ($p=0,003$), СТ >20% ($p<0,001$), ЭПО в 7,3 раза ($p<0,001$) и в 5,6 раза ($p<0,001$), снижение уровня NTproBNP на 54,2% ($p<0,001$) и на 33,0% ($p=0,004$), ИЛ-1 в 6,9 раза ($p<0,001$) и в 2,7 раза ($p=0,050$), ИЛ-6 в 4,6 раза ($p<0,001$) и 1,8 раза ($p=0,014$), , TNF- α в 12 раза ($p<0,001$) и в 3 раза ($p=0,008$), креатинина на 12,0% ($p<0,001$) и 11,7% ($p<0,001$), повышение СКФ на 7,4% ($p=0,002$) и 15,7% ($p=0,012$). Происходило повышение толерантности к физической нагрузке на 21,6% ($p<0,001$) и 64,9% ($p<0,001$), также и снижение ШОКС с 6,5 баллов на 2,2 балла ($p<0,001$) и с 10,9 баллов на 3,6 балла ($p<0,001$). Наблюдалось снижение ММЛЖ на 10,6% ($p<0,001$) и на 9,0% ($p=0,004$), улучшение систолической функции миокарда ЛЖ – повышение ФВЛЖ на 6,7 % ($p<0,001$) и на 12,2 % ($p<0,003$), диастолической функции в снижении V_e/V_a на 23,2% ($p=0,028$). (49, 55, 59,61)

11. Коррекция анемии у пациентов с ХСН должна проводиться с учётом индивидуальных параметров, в частности уровней ферритина, сатурации трансферрина (СТ) и эритропоэтина в плазме крови (53,54,55,61,65)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Независимо от функционального класса, фенотипа пациентов ХСН требуется терапевтическое вмешательство, направленное на устранение анемии. При этом наибольшая

эффективность коррекции анемии наблюдается у больных на начальных стадиях заболевания, что обусловлено меньшей выраженностью системных изменений и более высокой компенсаторной способностью организма.

2. У больных ХСН с анемией чаще развивается рефрактерная к базисной терапии сердечная недостаточность. При этом коррекция анемии должна проводиться дифференцировано в зависимости от уровня в плазме крови ферритина, сатурации трансферрина, эритропоэтина. что позволяет выбрать наиболее рациональный и патогенетически обоснованный подход.

3. При подборе базисной терапии у пациентов с ХСН, осложнённой анемическим синдромом, необходимо учитывать потенциальное влияние назначаемых лекарственных средств на продукцию эритропоэтина почками, поскольку ряд препаратов может оказывать подавляющее воздействие на эритропоэтическую активность, усугубляя дефицит кислородной транспортной функции крови.

4. Больным ХСН с анемией и гипозритропоэтинемией без дефицита железа для коррекции анемического синдрома рекомендуется назначение МЭБ в дозе 0,60 мкг/кг (50 ЕД) 1 раз в месяц подкожно в течении полугода. При этом схема лечения подбирается индивидуально, с учетом текущего уровня гемоглобина. При этом комбинированная терапия МЭБ больных ХСН с анемией не сопровождается развитием железодефицитного состояния.

5. При сочетании анемии и железодефицитного состояния у пациентов с ХСН на фоне нормального или повышенного уровня эритропоэтина (нормозритропоэтинемия либо гиперэритропоэтинемия) рекомендуется внутривенное введение железа (III) полисахаридного комплекса. Препарат назначается в дозе 200 мг внутривенно дважды в неделю на протяжении 5 недель, что способствует восполнению железа в организме и улучшению эритропоэза.

6. У больных с ХСН и анемическим синдромом при одновременном выявлении дефицита железа и сниженной

продукция эритропоэтина (гипоэритропоэтинемия), целесообразным является комбинированный подход к терапии. Рекомендуется одновременное назначение МЭБ в дозе 0,60 мкг/кг (50 ЕД), вводимого подкожно один раз в месяц в течение 6 месяцев (с коррекцией дозы в зависимости от Hb), в сочетании с внутривенным введением железа (III) полисахаридного комплекса по 200 мг дважды в неделю на протяжении 5 недель.

Список работ, опубликованный по теме диссертации:

1. Особенности дисфункции миокарда левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом II типа // *Azərbaycan tibb elmi və praktiki səhiyyənin müasir nailiyyətləri*, 2006, № 1, s.260-264 (həmmüəll.: Quliyev F.Ə)
2. Современный подход к лечению больных хронической сердечной недостаточностью // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2006, № 1, s.14-17 (соавт.: Кулиев Ф.А.)
3. Новые возможности терапии хронической сердечной недостаточности с сахарным диабетом / *Neftçilər xəstəxanasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş Elmi əsərlərinin məzmunəsi*. Bakı, 2006, s.256-257 (соавт.: Кулиев Ф.А.)
4. Прогностическая роль патологических цитокинов при ХСН / *Neftçilər xəstəxanasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş Elmi əsərlərinin məzmunəsi*. Bakı, 2006, s.261-262 (соавт.: Кулиев Ф.А.)
5. Вопросы и перспективы лечения хронической сердечной недостаточности // *Sağlamlıq*, 2005, № 6, s.139-147 (соавт.: Кулиев Ф.А., Мамедханова Ф.Б.)
6. Новые возможности комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью при сахарном диабете // *Azərbaycan Tibb jurnalı*, 2005, № 3, s.112-115 (соавт.: Кулиев Ф.А.)
7. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета II типа // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2007, № 21-24 (соавт.: Кулиев Ф.А.)
8. Патогентические аспекты диагностики и фармакотерапии больных хронической сердечной недостаточностью // *Биомедицина*, 2008, № 1, s.7-11 (соавт.: Кулиев Ф.А.)
9. Anaemia and cholesterol,glucose levels in patients with chronics systolic heart failure // *European Journal of Heart failure supplements*,2009, suppl. 2, v. 8, abs. 1501 (coaut.: Guliyev F.A.)
10. Фактор анемии при хронической сердечной недостаточности // *Биомедицина*, 2009, № 2, s.7-13

11. Level of NT -pro Brain Natriuretic Peptide and risk of death in patients with chronic heart failure // European Journal of Heart Failure, 2010, Suppl., v. 9 (2), p 204

12. Relation to left Bundle Branch Block and levels of N-terminal pro-Brain natriuretic peptide of patients with Chronic Heart Failure // European Journal of Heart Failure, 2010, Suppl., v. 8 (9), p. 257 (coaut.:Guliyev F.A.)

13. Anemia and erithropoetin levels in patients with acute myocardial infarction // New European Heart Journal, 2010, Suppl., v. 12, p.77 (coaut.: Guliyev F.A.)

14. Xroniki ürək çatışmazlığı ilə anemik sindromu olan xəstələrdə bazis terapiyanın böyrəklərin eritropoetin funksiyasına təsiri / Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 88-ci ildönümünə həsr olunmuş. 2 Bakı Ürək Günləri konfransının toplamı (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

15. Роль анемического фактора в терапии хронической сердечной недостаточности // Sağlamlıq, 2010, №5, s. 23-29

16. Анемическая сердечная недостаточность // Azərbaycan tibb jurnalı, 2011, № 1, s. 174-178

17. Xroniki ürək çatışmazlığı ilə anemiyalı xəstələrin müalicəsinin aktual problemləri // Sağlamlıq, 2011, № 2, s. 193-196

18. Роль эритропоэтинстимулирующих средств в лечении больных хронической сердечной недостаточностью с анемией // Azərbaycan tibb jurnalı, 2011, № 3, s. 98-102 (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

19. Effect of therapy with metoxipoliethylenglicolepoetin beta erythropoietin in anaemic patients with chronic heart failure by ishemic aethiology // Archives of the Turkish Society of Cardiology, 2011, v. 39 suppl 1, p. 273 (coaut.: Guliyev F.A.)

20. The treatment in patients with chronik heart failure with erythropoietin failure // European Heart Journal, 2012, v. 33 (abs. Suppl.), p. 934-935

21. Влияние базисной терапии у больных ХСН с анемией на уровень эритропоетина, NT pro BNP и патологических цитокинов / Ə.Əliyevin 115 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın məcmuəsi. Bak, 2012, s. 157-165 (soavt.: Кулиев Ф.А.)

22. Anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığının terapiyasının aktual problemləri // Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2012, № 1, s.18-24 (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

23. Effect of therapy with erythropoietin in anaemic patients with chronic heart failure by ischemic aethiology // European Journal of Heart Failure Supplements, 2012, v. 11 (1), s. 28 (coaut.: Guliyev F.A.)

24. Xronik ürək çatışmazlığında anemiya: müalicəsində həll olunmayan problemlər / Türk Dünyası Kardioloji Birliyinin VIII Konqresi və Azərbaycan Kardiologiya Cəmiyyətinin I Beynəlxalq Konfransının kitabı. Bakı, 2013, s. 15 (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

25. The role of the level of serum erythropoietin on the patients with anemic heart failure // European Journal of Heart Failure Supplements, 2013, v. 2 (S1), s.71

26. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-бета в лечении анемии при хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал, 2013, №3 (101), с. 74-80 (соавт.: Кулиев Ф.А.)

27. The effect combination therapy of erythropoietin and intravenous iron in patients by chronic heart failure with anemic syndrome // European Heart Journal, 2013, v. 34 (abs. suppl.), p.618-619

28. The effect of methoxypoliethilenglikol-epoietin beta in the patients in chronic heart failure with anemic syndrome / Azərbaycan Ürək və Damar Cərrahiyyəsi Cəmiyyətinin „Bakı Ürək Günləri” 3 beynəlxalq Konqresinin kitabı. Bakı, 2013, s. 66

29. Анемия при хронической сердечной недостаточности: нерешенные проблемы лечения // Word of Medicine and Biology, 2013, v. 3 (39), 13, p.107-112

30. The role of relation between levels of erythropoietin and pathological cytokine on patients with chronic heart failure with anaemic syndrome // J. Am. Coll Cardiol., 2013, v. 62 (18-s2), C18-C18 (coaut.: Guliyev F.A.)

31. Xroniki ürək çatışmazlığı zamanı eritropoetinin rolu // Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2013, №4, s. 76

32. Эффект применения метоксиполиэтиленгликоль-эпоитина бета при хронической сердечной недостаточности / Российский национальный конгресс кардиологов Кардиология: от науки -к практике материалы конгресса. Санкт Петербург, 2013, с. 218 -219 (соавт.: Кулиев Ф.А.)

33. Xroniki ürək çatışmazlığında dəmirin defisitinin rolu // Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2013, № 4, s. 45-53 (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

34. The therapy in patients by chronic heart failure with anemic syndrome and Normoerythropoietinaemia // European Journal of Heart Failure, 2014, v. 16 (Suppl. 2), p. 5-365:152-153 (coaut.: Guliyev F.A.)

35. The effect of methoxy poiyethylenglicol-epoietin beta in patiens chronic heart failure with anemic syndrome // Global Heart, 2014, v. 9/1S, e272-273 (coaut.: Guliyev F.A.)

36. Association between levels of erythropoietin and pathological cytokines in patients with chronic heart failure and anemia // Journal of Hypertension, 2014, v. 32, e-supplement 1, e687

37. Взаимосвязь между уровнями патологических цитокинов и эритропоэтина у больных хронической сердечной недостаточностью с анемическим синдромом // Вестник Российской Академии Медицинских Наук, 2014, № 1-2, с.32-37

38. Dəmir defisiti və xroniki ürək çatışmazlığı // Azərbaycan Tibb jurnalı, 2014, № 2, s. 151-160

39. Sitokin aqressiyasının anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrə təsiri / AKC 3 Milli Konqresinin tezisləri. Bakı, 2014// Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2014, № 2 (6), s. 59

40. Anemik sindromlu xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsində dəmir saxaratının exokardioqrafik göstəricilərə təsiri / AKC 3 Milli Konqresinin tezisləri. Bakı, 2014 // Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2014, № 2 (6), s. 53 (həmmüə.: Quliyev F.Ə., Cahangirov T.Ş.)

41. Anemiyalı xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrin müalicəsinin effektivliyində NT pro BNP-nin rolu // Azərbaycan Kardiologiya jurnalı, 2014, № 2 (6), s. 23-32 (həmmüə.: Quliyev F.Ə.)

42. Железодефицит при хронической сердечной недостаточности // Sağlamlıq, 2014, № 3, s. 7-17

43. Levels of N terminal pro brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure and anemia after different methods of treatments //European Journal of Heart Failure Supplements, 2015, v. 17 (Suppl. 1), p. 522 (coaut.: Guliyev F.A.)

44. Cytokines aggression in patients in chronic heart failure with anaemic syndrome // European Journal of Heart Failure Supplements, 2015, v. 7 (Suppl. 1), p. 816 doi:10.1002/ejhf.278 HF final program,2015,Poster 816,page 112

45. The role of therapy by methoxi polyethylene glycol epoietin beta on left ventricular ejection fraction in patients of chronic heart failure ischemic aethiology withanemic syndrome // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, 2015, v. 16 (219), p. 1298

46. Dynamics of N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide as a marker and prognostic factors in patients with chronic heart failure and anaemia // International Heart and Vascular Disease Journal, 2015, v. 3 (5), p. 25-31

47. İşemik etiologiyalı xroniki ürək çatışmazlı olan anemik sindromlu xəstələrin müalicəsinin effektivliyinə nəzarət edilməsində NT pro BNP-nin siviyyəsinin diaqnostik marker kimi rolu // Azərbaycan Tibb jurnalı, 2015, № 4, s.85-91

48. Эритропоэтины в лечении анемии при хронической сердечной недостаточности / Ə.Əliyev ad. ADHTİ 80 illiyinə Elmi-Praktiki Konfransın Məcmuəsi. Bakı, 2015, s. 286-300

49. Comparison of the effect of EPO treatment and intravenous iron treatment by patients in chronic heart failure with anemia // European Journal of Heart Failure, 2016, v. 18 (Suppl.1), p. 217-218 (coaut.: Guliyev F.A.)

50. Xroniki ürək çatışmazlığı və və anemik sindromlu xəstələrin qan zərdabında eritropoetin və patoloji sitokinlərin səviyyəsinin rolu // Tibb və elm, 2016, №4 (6), s. 60-70

51. Роль уровня NT pro BNP в плазме крови больных хронической сердечной недостаточностью с анемией / Конгресс сердечная недостаточность. Москва, 2016, с. 193

52. Роль уровня NT pro BNP как маркера оценки эффективности проводимой терапии больных хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с анемическим синдромом / Ə.Əliyevin 120 illiyinə həsr olunmuş elmi- praktik konfransın məcmuəsi. Bakı, 2017, s. 164-169 (соавт.: Кулиев Ф.А.)

53. Коррекция анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью железосодержащим комплексом для внутривенного введения // Казанский медицинский журнал, 2017, № 4, с. 571-576

54. Indexes of the erythropoietin level in the blood plasma of chronic heart failure patients with anemia // Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, 2018, v. 29 (1), p. 11-17

55. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиология, 2018, №1, с. 25-31.

56. Effect of combination therapy of azilsartan and methoxipoliethylengliol epoetin beta two-year survival of patients CHF with anaemia hospitalized because decompensated heart failure. Heart failure and World Congress on Acute Heart Failure / Abst. book, Viena, 2018, 26-29 may, P1099. (coaut.: F. Guliyev)

57. Xroniki ürək çatışmazlığı zamanı dəmir defisitli hipoeритропоетинемияnın müalicəsi «Azərbaycan kardiologiya» jurnalı. 2021; №2 (20); s17-32.

58. Hipoeритропоетинемияlı xroniki ürək çatışmazlığı xəstələrinin optimal müalicəsi. «Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri». Rüblük elmi praktik jurnal jurnal 2021; №4; s44-50

59. Xroniki ürək çatışmazlığı və anemiyanın müalicəsi «Tibb və Elm» jurnalı. 2021; №4 ; s34-38

60. Роль анемии при ишемической болезни сердца. «Российский национальный конгресс кардиологов » 2022 Казань, 29 сентября -1 октября сборник тезисов; 307.

61. New Opportunities in the Treatment of Anemic Syndrome in Chronic Heart Failure. Acta Scientific Cardiovascular System, 2022; 6; 1; 15-26.

62. Xroniki ürək çatışmazlığı zamanı anemik sindromun müasir müalicəsi. Professor Zərifə Zeynalovanın anadan olmasının 90 illik Yubileyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları .ATU 2023; 159-160

63. Влияние эритропоэтиновой недостаточности на уровень цитокинов у больных хронической сердечной недостаточностью с анемическим синдромом. 13 Международный форум кардиологов и терапевтов. Москва. Кардиопрогресс. Сборник научных трудов; 2024; 26-27. 5600 символов

64. Vena daxili III dəmir saxaratının xroniki ürək çatışmazlığında və anemiyalı xəstələrin exokardioqrafik parametrlərə təsiri Ulu öndər ümumi milli lider Heydər Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın məcmuəsi: 351-352 Bakı, 2024; 26-27 (həmmüəllif Quliyev F.Ə.)

65. Anemiya və hipoeритропоэтинemiya ilə xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə iltihabönu sitokinlərlə eritropoetin səviyələri arasında əlaqə. «Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri». Rüblük elmi praktik jurnal. 2024; 4: 66-74. (həmmüəllif Ələsgərzadə S.S.)

66. Влияние применения железа III полисахаридного комплекса на уровни цитокинов натрийуретического пептида и эритропоэтина у больных хронической сердечной недостаточностью с анемией. Российский журнал. Профилактическая медицина; 2025; 28 (3): 80-86

67. The Methods of Treatment of the Anemic syndrome in Patients with Chronic Heart Failure International scientific and Practical Conference Current Issues of Medicine ,Pharmacology ,Therapy and Rehabilitation ,Ivano-Frankovsk Kherson, Ukraine May 23-24 2025. (həmmüəllif Quliyev F.Ə.)

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АРМ	– антагонисты рецепторов минералокортикоидов
АХЗ	– анемия хронических заболеваний
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВВПЖ	– внутривенный препарат железа
ЖДА	– железодефицитная анемия
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИЛ	– интерлейкин
КДО	– конечный диастолический объем
КСО	– конечный систолический объем
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
МО	– минутный объем
МЭБ	– метоксиполиэтилен гликол эпоэтин бета
ОПСС	– общее периферическое сопротивление сосудов
ПЖ	– правый желудочек
ПЦ	– провоспалительные цитокины
РААС	– ренин ангиотензин альдостероновая система
САС	– симпатико адреналовая система
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	– сердечно сосудистые заболевания
СТ	– сатурация трансферрина
ТЗСЛЖ	– толщина задней стенки ЛЖ
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
УО	– ударный объем
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФНО-α	– фактор некроза опухоли альфа
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭПО	– эритропоэтин

ЭХО	– эхокардиография
6-MTX	– 6 минутный тест с ходьбой
ESC	– Европейское Общество Кардиологов
Hb	– гемоглобин
Ht	– гематокрит
IVRT	– isovolumic relaxation time (время изоволюмического расслабления)
NTproBNP	– N терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NYHA	– Нью-Йоркская ассоциация сердца
TNF- α	– tumor necrosis factor- α
Va– А пик	– максимальная скорость позднего диастолического наполнения желудочка
Ve – Е пик	– максимальная скорость раннего диастолического наполнения желудочка
Ve/Va	– отношение максимальных скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ЕД 2. 27 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ1022, Баку, ул. Гасымзаде, 14.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте (www.amu.edu.az)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Подписано в печать: 12.09.2025

Формат бумаги: 60x84 1/16

Объем: 77.200 символов

Заказ: 267

Тираж: 70

Типография «Тебиб»