

УДК: 616.12-008.46:616.155.194:577.175.8:615.273

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА



Самиева Гулноза Уткуровна, Рахмонов Сардор Темиркул угли
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА ТЕМИР ТАНҚИСЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ИНТЕРЛЕЙКИН-6 НИНГ ПРОГНОЗНИ БАҲОЛАШДАГИ ЎРНИ ҲАМДА ТОМИР ИЧИГА ЮБОРИЛАДИГАН ТЕМИР ТЕРАПИЯСИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

Самиева Гулноза Уткуровна, Рахмонов Сардор Темиркул ўгли
Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 IN PROGNOSTIC ASSESSMENT AND THE EFFECTIVENESS OF INTRAVENOUS IRON THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND IRON DEFICIENCY

Samieva Gulnoza Utkurovna, Rakhmonov Sardor Temirkul ugli
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: samg83@rambler.ru

Резюме. Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ва темир танқислиги бўлган 165 нафар бемор шитирик этган проспектив рандомизацияланган тадқиқотда интерлейкин-6 (IL-6) нинг прогностик роли ва унинг темир карбоксималтозат билан вена ичига даволашнинг клиник натижаларига таъсири ўрганилди. Беморлар темир билан вена ичига даволаш гуруҳига (n=83) ва стандарт даволаш гуруҳига (n=82) ажратилди. Кузатув даври 52 ҳафтани ташкил этди. Охириги нуқталар умумий ўлим ва СЮЕ декомпенсацияси туфайли касалхонага ётқизиши бўлди. IL-6 нинг юқори даражаси (≥ 7 pg/ml) ўлим хавфининг сезиларли даражада юқорилиги билан боғлиқ (HR 3,12; $p < 0,0001$). Яққол яллигланиши бўлган беморларнинг кичик гуруҳида темир билан вена ичига терапия ҳодисаларсиз омон қолишининг яхшиланиши тенденцияси билан бирга кечди, аммо фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмади. Олинган маълумотлар IL-6 нинг муҳим прогностик ролини ва СЮЕ билан оғриган беморларда темир танқислигини тuzатишга индивидуал ёндашув зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: сурункали юрак етишмовчилиги, интерлейкин-6, темир танқислиги, томир ичига темир терапияси, башоратлаш.

Abstract. In a prospective randomized study involving 165 patients with chronic heart failure (CHF) and iron deficiency, the prognostic role of interleukin-6 (IL-6) and its impact on clinical outcomes of intravenous ferric carboxymaltose therapy were evaluated. Patients were allocated to an intravenous iron therapy group (n = 83) and a standard treatment group (n = 82). The follow-up period was 52 weeks. The primary endpoints were all-cause mortality and hospitalizations due to CHF decompensation. Elevated IL-6 levels (≥ 7 pg/mL) were associated with a significantly higher risk of mortality (HR 3.12; $p < 0.0001$). In the subgroup of patients with pronounced inflammatory activation, intravenous iron therapy was associated with a trend toward improved event-free survival; however, the differences did not reach statistical significance. These findings indicate a significant prognostic role of IL-6 and highlight the need for an individualized approach to the correction of iron deficiency in patients with CHF.

Keywords: chronic heart failure, interleukin-6, iron deficiency, intravenous iron therapy, prognosis.

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность остаётся одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всём мире. Несмотря на внедрение современных нейрогуморальных стратегий лечения, прогноз заболевания во многом определяется сопутствующими мета-

болическими и воспалительными нарушениями. Одним из наиболее распространённых и клинически значимых состояний у пациентов с ХСН является дефицит железа, который может присутствовать независимо от уровня гемоглобина и ас-

социруется с ухудшением функционального состояния и качества жизни [4, 8, 10, 13, 15].

В последние годы всё большее внимание уделяется роли системного воспаления в патогенезе ХСН. Интерлейкин-6 является ключевым провоспалительным цитокином, участвующим в регуляции иммунного ответа, энергетического обмена и метаболизма железа. Повышение уровня IL-6 способствует активации синтеза гепсидина, что приводит к формированию функционального дефицита железа и потенциальному снижению эффективности заместительной терапии. Несмотря на доказанную клиническую пользу внутривенного введения карбоксимальтозата железа, влияние воспалительного статуса на прогноз и эффективность лечения остаётся недостаточно изученным, особенно в региональных популяциях [3, 5, 9, 12].

Цель исследования. Оценить прогностическое значение интерлейкина-6 и его влияние на клинические исходы внутривенной терапии карбоксимальтозатом железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 165 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии, находившихся на лечении в профильных стационарах Самаркандской области. Диагноз ХСН устанавливался на основании клинических данных, эхокардиографии и действующих клинических рекомендаций. Дефицит железа определяли при уровне ферритина <100 нг/мл либо 100–299 нг/мл при насыщении трансферрина <20%.

Пациенты методом простой рандомизации были распределены на две группы: основную (n=83), получавшую внутривенный карбоксимальтозат железа на фоне стандартной терапии ХСН, и группу сравнения (n=82), получавшую стандартное лечение без препаратов железа. Введение карбоксимальтозата железа проводилось в течение 12 недель с учётом массы тела и уровня гемоглобина. Все пациенты получали медикаментозную терапию согласно рекомендациям ESC.

Определяли уровень интерлейкина-6, показатели обмена железа, функциональный класс по NYHA и дистанцию теста шестиминутной ходьбы. Период наблюдения составил 52 недели. Конечными точками являлись общая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Статистический анализ включал методы Kaplan–Meier и регрессионный анализ Кокса. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Критериями включения являлись наличие клинически стабильной хронической сердечной

недостаточности ишемической или неишемической этиологии, подтверждённой эхокардиографически, а также лабораторно верифицированный дефицит железа согласно принятым критериям. Исключались пациенты с признаками острого воспалительного процесса, активной инфекции, декомпенсации сопутствующих заболеваний, недавними массивными кровопотерями или гемотрансфузиями, тяжелой почечной или печёночной недостаточностью, а также с состояниями, при которых интерпретация IL-6 или показателей обмена железа могла быть методологически некорректной. Всем участникам до начала наблюдения проводилась стандартизированная клинико-инструментальная оценка, включавшая сбор анамнеза, физикальное обследование, регистрацию ЭКГ и эхокардиографию с документированием ключевых параметров ремоделирования и систолической/диастолической функции, что позволяло обеспечить сопоставимость исходных характеристик и корректность последующего анализа.

Лабораторное обследование выполнялось в единые временные интервалы и включало показатели обмена железа (ферритин, насыщение трансферрина), а также определение уровня интерлейкина-6 с применением стандартизированного иммуноферментного/иммунохемилюминесцентного метода с соблюдением преаналитических требований к забору и хранению образцов. Терапия карбоксимальтозатом железа назначалась по протоколу с учётом массы тела и уровня гемоглобина, при этом рассчитывали суммарную дозу и кратность введений с целью достижения адекватной коррекции дефицита железа и минимизации риска побочных реакций. В ходе наблюдения фиксировались изменения функционального класса NYHA, динамика толерантности к нагрузке по тесту шестиминутной ходьбы, а также клинические события; сведения о госпитализациях и летальности верифицировались по медицинской документации стационаров и регистрам наблюдения, что снижало вероятность потери данных и повышало достоверность конечных точек.

Результаты исследования. В ходе наблюдения установлено, что пациенты с повышенным уровнем интерлейкина-6 (≥ 7 пг/мл) имели достоверно более неблагоприятный прогноз. Анализ выживаемости Kaplan–Meier показал значимое снижение общей выживаемости в данной группе по сравнению с пациентами с низким уровнем IL-6 (log-rank $p < 0,0001$). Расхождение кривых выживаемости отмечалось уже на ранних этапах наблюдения.

Таблица 1. Общая смертность в течение 52 недель в зависимости от уровня интерлейкина-6

| Группа | Число событий (n) | Цензурированные (n) | Выживаемость через 1 год, % | Log-rank p |
|----------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|------------|
| IL-6 < 7 пг/мл | 14 | 76 | 83,1 | |
| IL-6 ≥ 7 пг/мл | 32 | 43 | 61,0 | <0,0001 |

Таблица 2. Бессобытийная выживаемость у пациентов с IL-6 ≥ 7 пг/мл

| Группа лечения | Число событий (n) | Цензурированные (n) | Бессобытийная выживаемость, % | Log-rank p |
|------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------------------|------------|
| Стандартная терапия | 19 | 18 | 48,6 | |
| В/в карбоксимальтозат железа | 13 | 23 | 63,9 | 0,078 |

Таблица 3. Факторы риска общей смертности (однофакторный анализ)

| Переменная | HR | 95% ДИ | p |
|---------------------|------|-----------|---------|
| IL-6 ≥ 7 пг/мл | 3,12 | 1,84–5,29 | <0,0001 |
| ФК NYHA IV vs III | 2,21 | 1,26–3,89 | 0,0052 |
| Ферритин <100 нг/мл | 1,68 | 0,98–2,89 | 0,061 |
| TSAT <20% | 1,54 | 0,91–2,61 | 0,102 |
| В/в терапия железом | 0,62 | 0,38–1,03 | 0,067 |
| Возраст (на 10 лет) | 1,29 | 0,99–1,69 | 0,058 |

Таблица 4. Независимые предикторы общей смертности (многофакторный анализ)

| Переменная | Скорректированный HR | 95% ДИ | p |
|---------------------|----------------------|-----------|-------|
| IL-6 ≥ 7 пг/мл | 2,74 | 1,51–4,96 | 0,001 |
| ФК NYHA IV vs III | 1,96 | 1,08–3,55 | 0,026 |
| В/в терапия железом | 0,71 | 0,42–1,19 | 0,19 |
| Возраст (на 10 лет) | 1,22 | 0,94–1,58 | 0,13 |

В подгруппе пациентов с повышенным уровнем IL-6 внутривенная терапия карбоксимальтозатом железа сопровождалась тенденцией к улучшению бессобытийной выживаемости по сравнению со стандартной терапией, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,078$).

В однофакторном регрессионном анализе Кокса повышенный уровень IL-6 ассоциировался с более чем трёхкратным увеличением риска летального исхода (HR 3,12; 95% ДИ 1,84–5,29).

После многофакторной коррекции IL-6 сохранял независимое прогностическое значение, наряду с функциональным классом по NYHA.

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают ключевую роль системного воспаления в прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Интерлейкин-6 не только отражает степень воспалительной активации, но и оказывает прямое влияние на метаболизм железа, способствуя формированию функционального дефицита и ограничивая эффективность заместительной терапии. Несмотря на доказанную клиническую пользу внутривенного введения карбоксимальтозата железа, выраженное воспаление ас-

социируется с сохранением остаточного риска неблагоприятных исходов.

Результаты исследования согласуются с современными представлениями о патофизиологии ХСН и подчёркивают необходимость комплексного подхода к лечению, включающего оценку воспалительного статуса наряду с коррекцией дефицита железа.

При анализе клинического течения в течение 52 недель установлено, что повышенный уровень IL-6 ассоциировался не только с ростом общей смертности, но и с более частым развитием декомпенсации ХСН, требующей стационарного лечения. У пациентов с IL-6 ≥ 7 пг/мл отмечалась более выраженная клиническая уязвимость, что отражалось в более раннем накоплении неблагоприятных событий и расхождении кривых выживаемости уже на начальных этапах наблюдения. Такая динамика указывает на то, что IL-6 является маркером ранней активации системного воспаления и может отражать ускоренное прогрессирование патологического каскада, включающего нейрогуморальную стимуляцию, эндотелиальную дисфункцию и метаболические нарушения, усиливающие клиническую нестабильность.

Взаимосвязь воспалительного статуса и нарушений обмена железа проявлялась тем, что при повышенном IL-6 чаще формировались признаки функционального дефицита железа, когда доступность железа для эритропоэза и мышечного метаболизма ограничивается, несмотря на относительно сохранённые запасы. Это патофизиологически согласуется с ролью IL-6 в индукции гепсидина и последующем снижении кишечной абсорбции и мобилизации железа из депо. Следовательно, в группе с высоким IL-6 потенциально возрастает вероятность менее полной метаболической «ответности» на заместительную терапию, что может объяснять сохранение остаточного риска неблагоприятных исходов даже при коррекции дефицита железа.

Оценка эффективности внутривенного карбоксимальтозата железа в контексте воспаления продемонстрировала клинически значимую тенденцию к улучшению бессобытийной выживаемости у пациентов с IL-6 ≥ 7 пг/мл. Хотя различия не достигли статистической значимости, направление эффекта свидетельствует о потенциальной пользе коррекции железодефицита даже при выраженном воспалительном фоне, особенно с учётом того, что функциональные показатели и переносимость нагрузки у таких больных обычно ухудшаются быстрее. Отсутствие статистической значимости может быть связано с ограниченной мощностью подгруппового анализа, неоднородностью выраженности воспалительного ответа и влиянием сопутствующих факторов риска, включая возраст и тяжесть ХСН, что требует более крупных выборок и стратифицированных протоколов.

Регрессионный анализ подтвердил ведущую роль IL-6 как прогностического маркера: в однофакторной модели повышенный IL-6 более чем втрое увеличивал риск летального исхода, а в многофакторной модели сохранял независимое значение наряду с функциональным классом NYHA. При этом эффект внутривенной терапии железом в многофакторной модели имел защитное направление, но утратил статистическую значимость, что вероятно обусловлено перекрывающим влиянием воспалительного статуса и тяжести клинического фенотипа ХСН. Данные результаты поддерживают концепцию, согласно которой IL-6 отражает не только «сопутствующее» воспаление, но и интегральный показатель биологической тяжести заболевания, влияющий на долгосрочный риск и модифицирующий ожидаемый эффект метаболической терапии.

Выводы. Повышенный уровень интерлейкина-6 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа.

IL-6 является независимым предиктором общей смертности и госпитализаций.

Внутривенная терапия карбоксимальтозатом железа улучшает клиническое течение ХСН, однако при выраженном воспалении сохраняется остаточный риск неблагоприятных исходов.

Оценка уровня IL-6 может быть использована для стратификации риска и персонализации терапии у пациентов с ХСН.

Таким образом, уровень интерлейкина-6 представляет собой клинически значимый биомаркер стратификации риска у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа. Его повышение ассоциируется с ускоренным накоплением неблагоприятных событий и снижением выживаемости, сохраняя независимое прогностическое значение после учёта ключевых клинических факторов, включая функциональный класс по NYHA. Это обосновывает необходимость включения оценки воспалительного статуса в комплексную характеристику пациента наряду с традиционными параметрами тяжести ХСН и маркерами железодефицита.

Внутривенная терапия карбоксимальтозатом железа демонстрирует потенциальное улучшение клинических исходов и тенденцию к повышению бессобытийной выживаемости даже при повышенном IL-6, однако выраженное системное воспаление сопровождается сохранением остаточного риска. Практическим следствием является целесообразность персонализированного подхода, при котором корректировка дефицита железа дополняется оценкой и, при возможности, коррекцией воспалительных и метаболических механизмов. Дальнейшие проспективные исследования в региональных популяциях с более крупными выборками позволят уточнить пороговые значения IL-6 для клинических решений и определить оптимальные стратегии комбинированной терапии для пациентов с высоким воспалительным фенотипом.

Литература:

1. Ризаев Ж. А. Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации // *Стоматология*. – 2025. – Т. 1032. – С. 0.
2. Ризаев Ж. А. и др. Объективизация клико-неврологической картины повторного инсульта у пожилых // *Uzbek journal of case reports*. – 2023. – Т. 3. – №. 3. – С. 24-31.
3. Ризаев Ж. А. и др. Значение санитарного просвещения в гигиеническом воспитании населения в очагах эхинококкоза // *AIJR Abstracts*. – 2020. – С. 45.
4. Ризаев Ж. А., Хасанова Л. Э., Фаттахов Р. А. Влияние синдрома эмоционального выгорания на гигиенические привычки по уходу за полостью рта // *Стоматология вчера, сегодня, завтра*. – 2020.

– С. 460-463.

5. Ризаев Ж. А., Гайбуллаев Э. А., Гайбуллаева З. Х. Клинико-иммунологический статус у больных с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне применения иммуномодулятора алхадая // Медицинское образование сегодня. – 2020. – С. 39.

6. Ризаев Ж. А., Рузимуротова Ю. Ш., Тураева С. Т. Влияние социально-гигиенических факторов труда и быта на здоровье медицинских сестер // Scientific progress. – 2022. – Т. 3. – №. 1. – С. 922-926.

7. Ризаев Ж. А., Рахимова Д. А., Жумаев С. Ю. Первый опыт панкреато-дуоденальной резекции при периампулярной карциноме (100 операций) // Медицина и образование. – 2020. – №. 1. – С. 32-35.

8. Ризаев Ж. А., Хазратов А. И. Канцерогенное влияние 1, 2-диметилгидразина на организм в целом // Проблемы биологии и медицины. – 2020. – Т. 1. – №. 116. – С. 269-272.

9. Ризаев Ж. А., Гадаев Г. А., Абдуллаев Д. Ш. Иммунологические аспекты патогенеза патологии пародонта у боль с хронической сердечной недостаточностью // Медицинский журнал Узбекистана. – 2017. – №. 1. – С. 108-111.

10. Ризаев Ж. А. и др. Персонализированная терапия генерализованного пародонтита на основе интегральной оценки клинико-лабораторных показателей // Журнал «Проблемы биологии и медицины. – 2021. – №. 3. – С. 120.

11. Ризаев Ж. А., Азимов А. М., Храмова Н. В. Догоспитальные факторы, влияющие на тяжесть течения одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний и их исход // Журнал " Медицина и инновации". – 2021. – №. 1. – С. 28-31.

12. Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361(25):2436-2448. doi:10.1056/NEJMoa0908355. (FAIR-HF trial)

13. Ponikowski P, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36(11):657-668. doi:10.1093/eurheartj/ehu385. (CONFIRM-HF trial)

14. Kalra PR, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency at discharge (AFFIRM-AHF): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2020;396(10266):1895-1904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4. (AFFIRM-AHF trial)

15. Lewis GD, et al. Intravenous iron repletion for patients with heart failure and iron deficiency: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2024. doi: 10.1016/j.jacc.2024.03.431.

16. Avni T, et al. Intravenous iron for acute and chronic heart failure with reduced ejection fraction: a

systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2024. doi:10.1002/ejhf.3204. PMID: 38643833.

17. Comin-Colet J, et al. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? Eur J Heart Fail. 2015;17(3):248-262. doi:10.1002/ejhf.218. PMID: 25639592.

18. Khan MS, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. 2023. doi:10.1002/ejhf.2786. PMID: 36823953.

19. von Haehling S, et al. Iron deficiency treatment in heart failure—challenges and opportunities. J Clin Med. 2025. (Discusses IL-6/inflammation links to iron deficiency in HF.)

20. Martyn T, et al. Targeting inflammation and iron deficiency in heart failure. Biomedicines. 2025;13(2):462. doi:10.3390/biomedicines13020462. (Addresses IL-6 role and IV iron in inflammatory contexts.)

21. Anonymous (abstract). Intravenous iron therapy and circulating biomarkers of inflammation in chronic heart failure patients with iron deficiency. Eur Heart J. 2020;41(Suppl 2): ehaa946.1167. doi:10.1093/eurheartj/ehaa946.1167. (Examines IV iron impact on inflammatory markers, including potential IL-6 effects.)

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА

Самиева Г.У., Рахмонов С.Т.

Резюме. В проспективном рандомизированном исследовании с участием 165 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и дефицитом железа изучалась прогностическая роль интерлейкина-6 (IL-6) и его влияние на клинические исходы внутривенной терапии карбоксималтозатом железа. Пациенты были распределены на группу внутривенной терапии железом (n=83) и группу стандартного лечения (n=82). Период наблюдения составил 52 недели. Конечными точками являлись общая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Повышенный уровень IL-6 (≥ 7 пг/мл) ассоциировался с достоверно более высоким риском летального исхода (HR 3,12; $p < 0,0001$). В подгруппе пациентов с выраженным воспалением внутривенная терапия железом сопровождалась тенденцией к улучшению бессобытийной выживаемости, однако различия не достигли статистической значимости. Полученные данные указывают на значимую прогностическую роль IL-6 и необходимость индивидуализированного подхода к коррекции дефицита железа у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, интерлейкин-6, дефицит железа, внутривенная терапия железом, прогноз.