

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 КАК МАРКЕР РИСКА СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АНЕМИЕЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2026-277-286

УДК: 616.1

Соломахина Н. И. ¹, Дементьева А. В. ^{2*}, Соколов А. А. ³

¹ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

*Автор, ответственный за переписку, Дементьева Анна Викторовна.
E-mail: AnnaD283@yandex.ru

Резюме

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить влияние повышенных уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) на риск смерти у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** После выписки из стационара в период до 24 месяцев наблюдали 145 пациентов в возрасте от 65 до 90 лет с ХСН II–IV функционального класса (ФК) (NYHA) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС): 105 пациентов с ХСН и анемией и 40 пациентов с ХСН без анемии. Контрольная группа (КГ) — 30 пациентов с ИБС без ХСН и анемии. Первичная конечная точка — смерть от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин. У пациентов при поступлении однократно исследовали уровни ИЛ-6 и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Для оценки частоты смертности использовали кривые выживаемости Каплана – Мейера, а для оценки влияния ИЛ-6 на риск смерти — регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе ХСН с анемией средний уровень ИЛ-6 составил $(9,54 \pm 0,67)$ пг/мл, что значимо выше, чем в группе ХСН без анемии ($6,93 \pm 0,97$ пг/мл ($p = 0,004$) и в КГ ($0,95 \pm 0,07$ пг/мл ($p = 0,000$)). Анализ выживаемости по кривым Каплана – Мейера выявил более высокую частоту смертности пациентов в группе ХСН с анемией, чем в группе ХСН без анемии ($p = 0,00186$), а также в группе ХСН с анемией — более высокую частоту смертности пациентов в 4-м квартильном интервале (КИ) уровней ИЛ-6 ($12,5–39,4$ пг/мл), чем в 1КИ ($1,10–5,00$ пг/мл) ($p = 0,04022$). Однофакторный регрессионный анализ в группе ХСН с анемией выявил значимое влияние ИЛ-6 на риск смерти от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин у пациентов 4КИ [$1,087$ ($1,007–1,174$), $p = 0,033$], которое сохранялось в многофакторном регрессионном анализе после поправки на значимые для прогноза ковариаты: возраст [$1,088$ ($1,005–1,178$), $p = 0,037$] и уровень гемоглобина [$1,086$ ($1,006–1,173$), $p = 0,036$], но не сохранялось после поправки на NT-proBNP [$1,031$ ($0,931–1,143$), $p = 0,556$].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для оценки прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией целесообразно дополнительно к NT-proBNP исследовать ИЛ-6 как маркер высокого риска смерти от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин.

Ключевые моменты. Для оценки прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией изучалась роль провоспалительного цитокина ИЛ-6 в качестве маркера, участвующего в патогенезе как воспаления, так и анемии при хронических заболеваниях. Показано, что у пациентов с ХСН и анемией значимо более высокие уровни ИЛ-6 и более высокая частота смертности, чем у пациентов с ХСН без анемии. Выявлено, что у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией уровни ИЛ-6 $>12,5$ пг/мл коррелируют с повышенным риском смерти как от сердечно-сосудистых, так и от не сердечно-сосудистых причин.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; анемия; ИЛ-6; прогноз.

Для цитирования: Соломахина Н. И., Дементьева А. В., Соколов А. А. Повышенный уровень интерлейкина-6 как маркер риска смерти у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией: проспективное когортное исследование. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2026 ; 3 (27) : 277–286. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2026-277-286.

Поступила: 08.09.2025. Принята к печати: 11.12.2025. Дата онлайн-публикации: 28.08.2026.

ELEVATED LEVELS FOR INTERLEUKIN-6 AS A MARKER OF DEATH RISK IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH CHF AND ANEMIA: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

Solomakhina N. I. ¹, Dementeva A. V. ^{2*}, Sokolov A. A. ³

¹ Department of Hospital-based Therapy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, Moscow, Russia

² Veterans Affairs Hospital 1, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia

* Corresponding author: Dementeva Anna Victorovna. E-mail: AnnaD283@yandex.ru

Abstract

OBJECTIVE: to study the effect of elevated levels of IL-6 on the risk of death in elderly and senile patients with chronic heart failure (CHF) and anemia.

MATERIALS AND METHODS. After discharge from the hospital, 145 patients aged 65 to 90 years with CHF of functional class II–IV (NYHA) against the background of coronary heart disease (CHD) were observed for up to 24 months: 105 patients with CHF and anemia and 40 patients with CHF without anemia. The control group (CG) consisted of 30 patients with CHD without CHF and anemia. The primary endpoint is death from cardiovascular and non-cardiovascular causes. Upon admission, the levels of IL-6 and N-terminal brain-promoting natriuretic peptide (NT-proBNP) were examined once in patients. Kaplan – Meyer survival curves were used to estimate the mortality rate, and Cox proportional hazards regression analysis was used to assess the effect of IL-6 on the risk of death.

RESULTS. In the CHF group with anemia, the average IL-6 level was (9.54 ± 0.67) pg/ml, which is significantly higher than in the CHF group without anemia (6.93 ± 0.97) pg/ml ($p = 0.004$) and in KG (0.95 ± 0.07) pg/ml ($p = 0.000$). The Kaplan – Meyer survival analysis revealed a higher mortality rate of patients in the CHF group with anemia than in the CHF group without anemia ($p = 0.00186$), as well as in the CHF group with anemia – a higher mortality rate of patients in the 4th quartile range (QR) of IL-6 levels ($12.5–39.4$ pg/ml), than in 1QR ($1.10–5.00$ pg/ml) ($p = 0.04022$). Univariate regression analysis in the CHF group with anemia revealed a significant effect of IL-6 on the risk of death from cardiovascular and non-cardiovascular causes in 4QR patients [1.087 ($1.007–1.174$), $p = 0.033$], which remained in the multivariate regression analysis after correction for covariates significant for prognosis: age [1.088 ($1.005–1.178$), $p = 0.037$] and hemoglobin levels [1.086 ($1.006–1.173$), $p = 0.036$], but did not persist after correction for NT-proBNP [1.031 ($0.931–1.143$), $p = 0.556$].

CONCLUSION. To assess the prognosis in elderly and senile patients with CHF and anemia, it is advisable to study IL-6 in addition to NT-proBNP as a marker of a high risk of death from cardiovascular and non-cardiovascular causes.

Keywords: chronic heart failure; anemia; IL-6; prognosis.

For citation: Solomakhina N. I., Dementeva A. V., Sokolov A. A. Elevated Levels for Interleukin-6 as a Marker of Death Risk in Elderly and Senile Patients with CHF and Anemia: A Prospective Cohort Study. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2026 ; 3 (27) : 277–286. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2026-277-286.

Received: 08.09.2025. Accepted: 11.12.2025. Published online: 28.08.2026.

ВВЕДЕНИЕ

Установление роли активации системы цитокинов в патогенезе ХСН является важным достижением современной кардиологии [1, 2]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов являются отличительной чертой ХСН [3], что ассоциируется с прогрессированием заболевания и предшествует плохому исходу [1–3]. В связи с этим многими авторами исследовалась роль провоспалительных цитокинов в оценке прогноза, в частности ИЛ-6, поскольку именно с ним связывают многие негативные эффекты при ХСН. Повышенные уровни ИЛ-6 коррелируют с тяжестью ХСН [4], общей [1, 4–6], сердечно-сосудистой [7]

и не сердечно-сосудистой смертностью [4], риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1, 4, 7] и частотой повторных госпитализаций [1, 6].

Однако имеются работы, в которых не выявлено прогностической значимости повышенных уровней ИЛ-6 у пациентов как со стабильной [2, 8, 9], так и с декомпенсированной ХСН [2, 10]. При этом роль ИЛ-6 как маркера прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН исследована недостаточно, т. к. в большинство исследований пациенты пожилого и старческого возраста не включались, так же как и пациенты с воспалительными заболеваниями, повышенным уровнем С-реактивного

белка (СРБ) и анемией. Между тем частота анемии может достигать 79 % у пациентов с IV ФК ХСН (НУНА) [11], при этом у 58 % выявляется анемия хронических заболеваний [12], в развитии которой главную роль играют провоспалительные цитокины, в большей степени — ИЛ-6 [13]. Анемия, усугубляя гипоксию у пациентов с ХСН, увеличивает риски сердечно-сосудистых событий и ухудшает прогноз [14, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние повышенных уровней ИЛ-6 на риск смерти у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 145 пациентов пожилого и старческого возраста (от 65 до 90 лет), госпитализированных с ХСН II–IV ФК (НУНА) на фоне ИБС. Из них 105 пациентов — с ХСН и анемией, 40 пациентов — с ХСН без анемии. 30 пациентов с ИБС без ХСН и анемии составили КГ.

У всех пациентов при поступлении осуществляли забор венозной крови для определения в сыворотке уровней ИЛ-6 и NT-proBNP методом иммуноферментного анализа. Уровень ИЛ-6 определяли однократно с учетом его стабильности с течением времени у пациентов с ХСН [7]. Референсные значения показателей определяли в КГ. Первичной конечной точкой была смерть от всех причин (сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых), наступление которой отслеживали в течение периода от момента забора крови до 24 месяцев после выписки из стационара, для чего использовали истории болезни, амбулаторные карты и телефонные контакты с пациентами и их родственниками.

Тяжесть ХСН оценивали по классификации НУНА и по фракции выброса левого желудочка. Анемию диагностировали при уровне гемоглобина $<12,0$ г/дл как у мужчин, так и у женщин. Показатели кардиогемодинамики оценивали по данным трансторакальной эхокардиографии. Все пациенты получали лечение ХСН согласно действующим клиническим рекомендациям.

Исследование одобрено ЛЭК Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Протокол № 01-21 от 22.01.21 г. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Критерии включения. В группу ХСН с анемией включали пациентов с ХСН II–IV ФК (НУНА) и уровнем гемоглобина $<12,0$ г/дл. В группу ХСН без анемии включали пациентов с ХСН II–IV ФК (НУНА) и уровнем гемоглобина

$>12,0$ г/дл. В КГ включали пациентов без клинических проявлений ХСН и лабораторных признаков анемии.

Критерии не включения. Доказанная острая или хроническая кровопотеря. Анемии гемолитические, апластические и мегалобластные. Аутоиммунные и онкологические заболевания. Первичные заболевания почек.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). После проверки показателей на нормальность распределения при помощи теста Шапиро – Уилка средние значения нормально распределенных переменных сравнивали между группами с использованием тестов Стьюдента (t), дисперсионного анализа (one-way ANOVA) и post-hoc теста Ньюмена – Келлса (N-K). Для остальных переменных использовали непараметрические тесты: Манна – Уитни (U) или точный критерий Фишера (ТКФ). При оценке попарной значимости различий групп применяли поправку Бонферрони для множественных сравнений. В таблицах приведены средние значения показателей и величины их ошибок ($M \pm SE$) или стандартных отклонений ($M \pm SD$).

Для оценки влияния разных уровней ИЛ-6 на смертность каждую группу с ХСН разделили на 4 КИ согласно квартилям распределения уровней ИЛ-6. Для сравнения выживаемости пациентов в группах с ХСН, а также в каждом КИ, построили кривые Каплана – Мейера. В группе ХСН с анемией для сравнения значимости влияния уровня ИЛ-6 на риск смерти во 2, 3 и 4-м КИ по сравнению с 1КИ использовали регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса и определяли отношение рисков (ОР) с доверительным интервалом (ДИ) 95 %. Уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная характеристика пациентов с ХСН и анемией, ХСН без анемии и в КГ

Группы ХСН с анемией и ХСН без анемии были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести ХСН, однако пациенты с ХСН и анемией чаще переносили инфаркт миокарда ($p = 0,010$), чаще подвергались чрескожному коронарному вмешательству и аорто-коронарному шунтированию ($p = 0,0007$), также у них чаще диагностировались пневмонии ($p = 0,039$) и были значимо выше показатели системного воспаления — уровни ИЛ-6 и СРБ. Подробная сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ХСН и анемией, ХСН без анемии и в КГ

Table 1. Comparison characteristics of patients with CHF and anemia, CHF without anemia, and in CG

Характеристика	ХСН с анемией (n = 105)	ХСН без анемии (n = 40)	КГ (n = 30)	Тест	p		
					1-2	1-3	2-3
Возраст, лет	82,5 [65–90]	85,6 [66–90]	84,8 [71–90]	U	0,071	0,090	0,415
Мужчины, n (%)	52 (49,52)	20 (50,00)	13 (43,33)	ТКФ	0,819	0,360	0,631
Тяжесть ХСН: ФК ХСН (НУНА), ФВ							
II ФК, n (%)	8 (7,6)	3 (7,5)	0	ТКФ	1,000	0,000	0,000
III ФК, n (%)	60 (57,2)	29 (72,5)	0	ТКФ	0,126	0,000	0,000
IV ФК, n (%)	37 (35,2)	8 (20,0)	0	ТКФ	0,107	0,000	0,000
ФВ, %	42,50 ± 0,84	43,00 ± 1,13	57,30 ± 1,17	N-K	0,430	0,000	0,000
ФВ (≤40 %), n (%)	49 (46,7)	10 (25,0)	0	ТКФ	0,023	0,000	0,000
ФВ (41–49 %), n (%)	36 (34,3)	24 (60,0)	0	ТКФ	0,008	0,000	0,000
ФВ (≥50 %), n (%)	20 (19,0)	6 (15,0)	30 (100)	ТКФ	0,637	0,000	0,000
Сердечная коморбидность							
АГ, n (%)	103 (98,0)	40 (100)	18 (60,0)	ТКФ	1,00	0,000	0,000
ИМ, n (%)	90 (85,7)	26 (65,0)	11 (37,0)	ТКФ	0,010	0,000	0,029
АКШ, ЧКВ, n (%)	37 (35,2)	3 (7,5)	3 (10,0)	ТКФ	0,007	0,006	0,999
ИКД, СРТ-Д, n (%)	4 (3,8)	1 (2,5)	0	ТКФ	0,151	0,000	0,000
ФП, n (%)	65 (61,9)	28 (70,0)	0	ТКФ	0,440	0,000	0,000
СССУ/ЭКС, n (%)	13 (12,3)	3 (7,5)	0	ТКФ	0,557	0,000	0,000
ТЭЛА, n (%)	39 (37,1)	10 (25,0)	0	ТКФ	0,238	0,000	0,000
Внесердечная коморбидность							
Пневмония, n (%)	21 (20,0)	2 (5,0)	1 (3,3)	ТКФ	0,039	0,000	0,000
ХОБЛ, БА, n (%)	33 (31,4)	13 (32,5)	2 (6,6)	ТКФ	1,000	0,005	0,017
СД 2 типа, n (%)	39 (37,1)	11 (27,5)	8 (27,0)	ТКФ	0,331	0,385	1,00
Лабораторные показатели (M ± SE)							
СКФ, мл/мин/1,73м ²	38,23 ± 1,20	41,52 ± 2,11	47,37 ± 2,74	N-K	0,235	0,003	0,035
Креатинин, мкмоль/л,	138,40 ± 4,18	124,40 ± 4,75	112,40 ± 2,85	N-K	0,074	0,003	0,127
Гемоглобин, г/дл	10,25 ± 0,12	13,62 ± 0,85	13,38 ± 0,89	N-K	0,000	0,000	0,316
Ферритин, мкг/л	87,74 ± 6,93	106,97 ± 44,52	81,37 ± 27,51	N-K	0,134	0,619	0,113
СРБ, мг/л	16,63 ± 1,30	9,65 ± 5,22	3,29 ± 1,54	N-K	0,002	0,000	0,005
ИЛ-6, пг/мл	9,54 ± 0,67	6,93 ± 0,97	0,95 ± 0,07	N-K	0,004	0,000	0,000
NT-proBNP, пг/мл	1 305,8 [448–3 467]	1 064,5 [436–3 340]	247,0 [111–424]	U	0,088	0,000	0,000

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, КГ – контрольная группа, U – критерий Манна-Уитни, ТКФ – точный критерий Фишера, ФК – функциональный класс, ФВ – фракция выброса, N-K – тест Ньюмена-Келлса, АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия – дефибриллятор, ФП – фибрилляция предсердий, СССУ – синдром слабости синусового узла, ЭКС – электрокардиостимулятор, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6, NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

Частота смертности и причины смерти у пациентов с ХСН и анемией, ХСН без анемии и в КГ

На протяжении 24 месяцев наблюдения умер 91 пациент из 175 (52 %), при этом частота смертности в группе ХСН с анемией была значимо выше, чем в группе ХСН без анемии ($p = 0,004$). Самой частой причиной госпита-

лизации в сравниваемых группах была декомпенсация ХСН: 59,0 % (62 пациента из 105) в группе ХСН с анемией и 47,5 % (19 пациентов из 40) в группе ХСН без анемии ($p = 0,211$), а самой частой причиной смерти — прогрессирующая ХСН ($p = 0,066$). При этом группы не различались по частоте смертности от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин (табл. 2).

Таблица 2. Частота смертности и причины смерти у пациентов с ХСН и анемией, ХСН без анемии и в КГ

Table 2. Mortality rate and causes of death in patients with CHF and anemia, CHF without anemia and in CG

Причины смерти	ВСЕГО (n = 175)	ХСН с анемией (n = 105)	ХСН без анемии (n = 40)	КГ (n = 30)	p (ТКФ)		
					1-2	1-3	2-3
Прогрессирующая ХСН, n (%)	50 (28,6)	41 (39,0)	9 (22,5)	0	0,078	0,000	0,000
Сердечно-сосудистые причины (ТЭЛА, ОНМК, ОИМ, ВСС), n (%)	29 (16,5)	21 (20,4)	5 (12,5)	3 (10,0)	0,342	0,282	1,000
Не сердечно-сосудистые причины (пневмонии, Covid-19, рак), n (%)	12 (6,9)	8 (7,6)	2 (5,0)	2 (6,7)	0,727	1,000	0,999
Всего умерших, n (%)	91 (52,0)	70 (67,0)	16 (40,0)	5 (16,7)	0,004	0,000	0,040

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, КГ — контрольная группа, ТКФ — точный критерий Фишера, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ВСС — внезапная сердечная смерть

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

Уровни ИЛ-6 у живых и умерших пациентов с ХСН и анемией, с ХСН без анемии и в КГ

В группах с ХСН средние уровни ИЛ-6 не различались как у умерших, так и у живых пациентов, но были значимо выше, чем в КГ.

При этом в группе с ХСН и анемией средние уровни ИЛ-6 у умерших пациентов были значимо выше, чем у живых, в то время как у пациентов с ХСН без анемии и в КГ различий не выявлено (табл. 3).

Таблица 3. Средние уровни ИЛ-6 у живых и умерших пациентов с ХСН и анемией, ХСН без анемии и в КГ (M ± SD)

Table 3. Mean levels of IL-6 in living and deceased patients with CHF and anemia, CHF without anemia and in CG (M ± SD)

Группы	ХСН с анемией (n = 105)		ХСН без анемии (n = 40)		КГ (n = 30)		p (t)		
							1-2	1-3	2-3
Живые	35	(6,801 ± 5,059) пг/мл	24	(6,593 ± 6,320) пг/мл	25	(0,925 ± 0,389) пг/мл	0,870	<0,0001	<0,0001
Умершие	70	(10,904 ± 7,235) пг/мл	16	(7,437 ± 6,060) пг/мл	5	(1,052 ± 0,417) пг/мл	0,244	0,0036	0,0335
p (t)	0,003		0,676		0,516				
p (U)	0,002		0,392		0,436				

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, КГ — контрольная группа, t — критерий Стьюдента, U — критерий Манна – Уитни

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

Анализ выживаемости пациентов с ХСН и анемией и с ХСН без анемии по кривым Каплана – Мейера

Анализ выживаемости по кривым Каплана – Мейера выявил высоко значимые различия между группами ХСН с анемией и ХСН без анемии к 24-му месяцу наблюдения ($p = 0,00186$). Выживаемость пациентов по месяцам в обеих группах представлена в таблице времен жизни (рис. 1).

Анализ выживаемости пациентов с ХСН и анемией и с ХСН без анемии, стратифицированных по КИ уровней ИЛ-6, по кривым Каплана – Мейера

Так как у пациентов с ХСН выявлен достаточно большой разброс значений уровней ИЛ-6 в группе ХСН с анемией (от 1,1 до 39,4 пг/мл) и в группе ХСН без анемии (от 1,11 до 26,81 пг/мл), представлялось целесообраз-

ным сравнить частоту смертности в каждом КИ в каждой группе. Выявлено, что в группе ХСН с анемией у пациентов 4КИ уровней ИЛ-6 (12,5–39,4 пг/мл) частота смертности была значительно выше, чем у пациентов 1КИ уровней ИЛ-6 (1,10–5,00 пг/мл), $p = 0,04022$. Выживаемость пациентов в КИ по месяцам представлена в таблице времен жизни (рис. 2). В группе ХСН без анемии значимых различий между частотой смертности в разных КИ уровней ИЛ-6 не выявлено ($\chi^2 = 2,045242$; $ss = 3$; $p = 0,56308$).

Анализ выживаемости пациентов с ХСН и анемией, стратифицированных по КИ уровней ИЛ-6, в регрессионных моделях Кокса

Однофакторный регрессионный анализ Кокса в группе ХСН с анемией выявил значимое влияние ИЛ-6 на риск смерти при уровнях ИЛ-6 $>12,5$ пг/мл ($p = 0,033$), т. е. в 4КИ.

Рис. 1. Анализ 24-месячной выживаемости пациентов с ХСН и анемией и ХСН без анемии по кривым Каплана – Мейера

Fig. 1. Analysis of 24-month survival of patients with CHF and anemia and CHF without anemia according to Kaplan – Meier curves

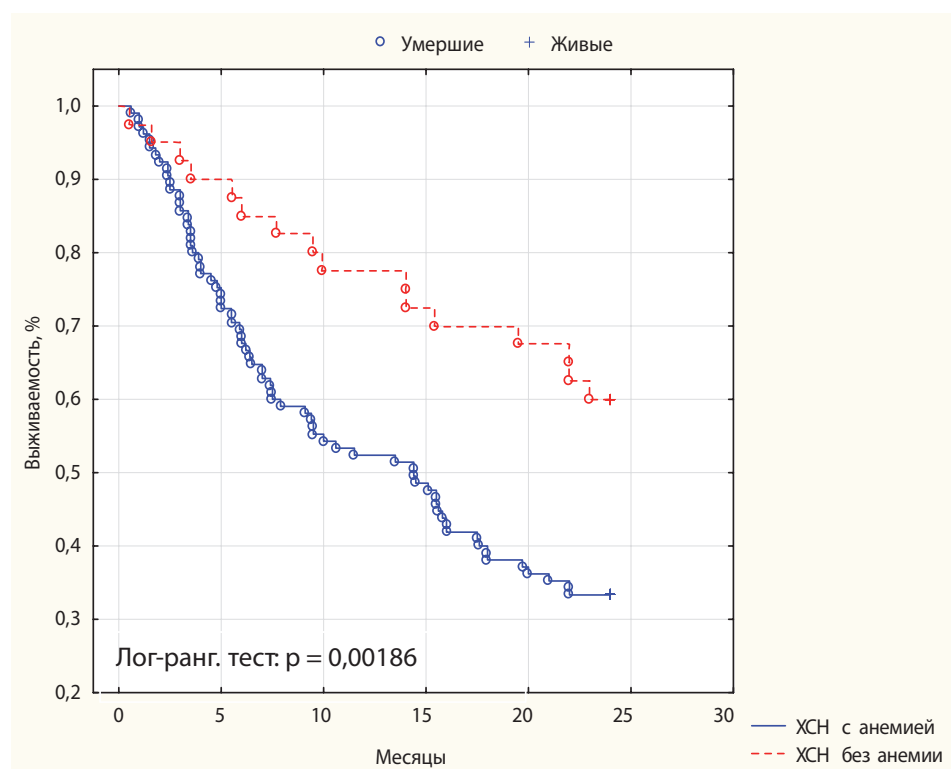


Таблица времен жизни

Месяцы	0	3	4	6	10	12	15	18	20	24
ХСН с анемией, чел.	105	90	74	62	56	54	44	40	37	35
ХСН без анемии, чел.	40	37	35	33	31	31	28	28	27	24

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, Лог-ранг. тест – логарифмический ранговый тест.

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data

Рис. 2. Анализ 24-месячной выживаемости пациентов с ХСН и анемией, стратифицированных по КИ уровней ИЛ-6, по кривым Каплана – Мейера
 Fig. 2. Analysis of 24-month survival of patients with CHF and anemia according by Kaplan – Meier curves, stratified by QR IL-6 levels

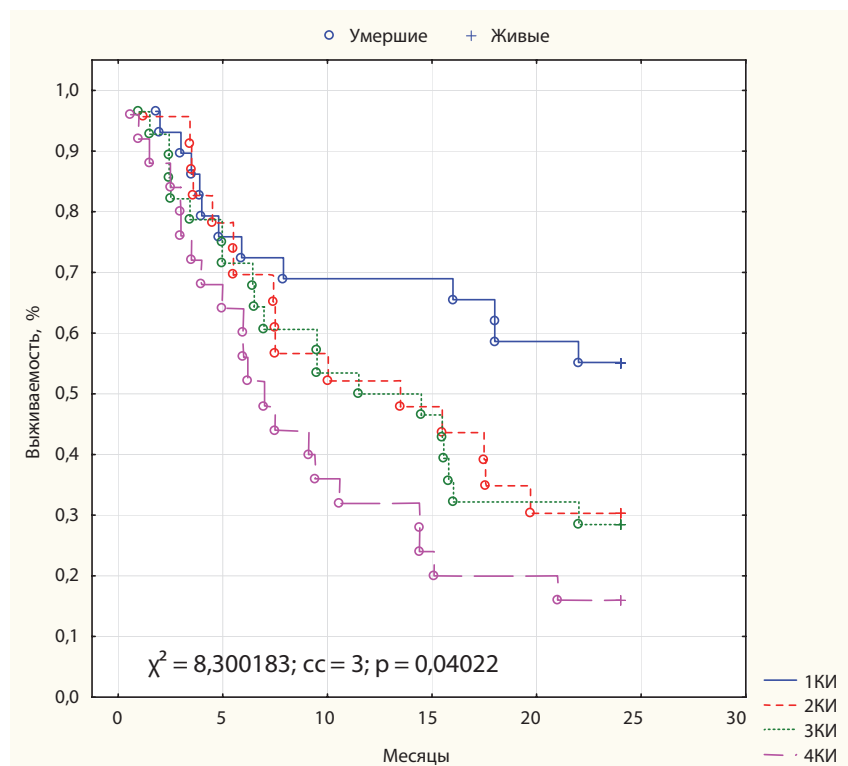


Таблица времен жизни

Месяцы	0	3	4	6	10	12	15	18	20	24
1КИ, чел.	29	26	22	20	20	20	19	17	17	16
2КИ, чел.	23	22	16	13	12	11	10	8	7	7
3КИ, чел.	28	23	20	17	15	14	9	9	9	8
4КИ, чел.	25	19	16	11	8	8	5	5	4	4

Примечание: 1КИ – 1,10–5,00 пг/мл ($n = 29$); 2КИ – 5,0–8,0 пг/мл ($n = 23$); 3КИ – 8,0–12,5 пг/мл ($n = 28$); 4КИ – 12,5–39,4 пг/мл ($n = 25$)

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors based on their own data

Многофакторный регрессионный анализ Кокса подтвердил, что после поправки на возраст ($p = 0,037$) и уровень гемоглобина ($p = 0,036$) значимое влияние ИЛ-6 в 4КИ на риск смерти сохранялось, однако после поправки на уровень NT-proBNP влияние ИЛ-6 становилось незначимым ($p = 0,556$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Еще в 1997 г. в исследовании PRAISE была показана высокая смертность у пациентов с ХСН и повышенными уровнями ИЛ-6 [16]. В дальнейшем были выявлены повышенные уровни ИЛ-6 у пациентов как со стабильной [1–7], так и с декомпенсированной ХСН [4, 5, 7, 17], при этом у пациентов с ХСН и анемией были выявлены более высокие уровни ИЛ-6,

чем у пациентов без анемии [4], что согласуется с нашими данными.

Известно, что при острой декомпенсации ХСН быстрый рост уровня NT-proBNP из-за растяжения камер сердца вследствие перегрузки давлением или объемом [18, 19] может активировать иммунную систему [2], приводить к воспалительной реакции и повышению уровня ИЛ-6 [2, 20], в том числе из-за отека стенки кишки [21]. С другой стороны, воспаление может приводить к дисфункции желудочков сердца [22], растяжению камер сердца и повышению уровня NT-proBNP [2]. То есть системное воспаление и декомпенсация ХСН могут взаимно усиливать друг друга, создавая «порочный круг» [23]. При этом умеренное системное воспаление сохраняется между декомпенсациями,

Таблица 4. Влияние ИЛ-6 на риск смерти у пациентов с ХСН и анемией, стратифицированных по КИ уровням ИЛ-6, в одно- и многофакторных регрессионных моделях пропорциональных рисков Кокса

Table 4. The effect of IL-6 on the risk of death in patients with CHF and anemia, stratified by QR IL-6 levels in single- and multivariate regression models of Cox proportional hazards ratio

Показатели	ОР 2КИ/1КИ (95 % ДИ)	p	ОР 3КИ/1КИ (95 % ДИ)	p	ОР 4КИ/1КИ (95 % ДИ)	p
ИЛ-6	1,307 (0,915–1,866)	0,141	1,075 (0,804–1,436)	0,626	1,087 (1,007–1,174)	0,033
ИЛ-6 + Возраст	1,302 (0,909–1,865)	0,150	1,068 (0,794–1,436)	0,666	1,088 (1,005–1,178)	0,037
ИЛ-6 + Гемоглобин	1,298 (0,917–1,836)	0,141	1,053 (0,787–1,409)	0,726	1,086 (1,006–1,173)	0,036
ИЛ-6 + NT-proBNP	1,411 (0,965–2,061)	0,075	1,209 (0,862–1,696)	0,271	1,031 (0,931–1,143)	0,556

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИЛ-6 – интерлейкин-6, КИ – квартильный интервал, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table was compiled by the authors based on their own data

а повышенный уровень ИЛ-6 и после выписки из стационара остается стабильным без тенденции к снижению, даже при нормализации уровня NT-proBNP [2, 20].

Другими словами, это системное воспаление носит персистирующий характер и его трудно или невозможно устранить; его также трудно диагностировать, не исследуя маркеры воспаления.

Известно, что в пожилом возрасте сопутствующие заболевания «индуцируют и поддерживают в организме хронический вялотекущий провоспалительный статус» [24], что усиливает системное воспаление у пациентов с ХСН. В первую очередь это частые пневмонии [25], характерные для российских пациентов с декомпенсацией ХСН [26], которые могут протекать без яркой клинической картины, а на фоне застоя часто не диагностируются.

Наличие персистирующего системного воспаления в обеих группах подтверждается частыми декомпенсациями ХСН, однако оно более выражено у пациентов с ХСН и анемией (более высокие уровни ИЛ-6, более высокая смертность и более высокие уровни ИЛ-6 у умерших, чем у живых пациентов). Ранее также были описаны более высокие уровни ИЛ-6 у умерших пациентов с декомпенсацией ХСН, чем у живых [4, 6, 15], причем в отличие от нашего исследования уровни ИЛ-6 у умерших пациентов с анемией были значимо выше, чем у умерших пациентов без анемии [4]. Значимо более высокая смертность пациентов в группе ХСН с анемией, чем в группе ХСН без анемии, очевидно, объясняется не только наличием более выраженного системного воспаления, но и наличием анемии, которая является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН [14, 15]. Ранее многие

авторы также отмечали более высокую смертность у пациентов с ХСН именно при сочетании анемии с повышенными уровнями ИЛ-6 [5, 6, 17].

Связь повышенных уровней ИЛ-6 со смертностью у пациентов с ХСН и анемией подтверждает более высокая смертность в 4КИ уровней ИЛ-6 (12,5–39,4 пг/мл) по сравнению с 1КИ уровней ИЛ-6 (1,1–5,0 пг/мл), ($p = 0,04022$). Ранее в ретроспективном анализе исследования BIOSTAT-CHF у пациентов с декомпенсацией ХСН также выявлена более высокая смертность в 4КИ уровней ИЛ-6 (13,1–30,4 пг/мл), чем в 1КИ уровней ИЛ-6 (1,4–2,4 пг/мл) [4]. При этом в исследованиях, в которые включались пациенты более молодые, без воспалительного синдрома и анемии, значимых различий по частоте смертности между КИ уровней ИЛ-6 не было выявлено [2, 8].

Значимое влияние повышенных уровней ИЛ-6 в 4КИ на риск смерти у пациентов с ХСН и анемией было выявлено в однофакторном регрессионном анализе Кокса и подтверждено после корректировки на возраст и уровень гемоглобина, но не подтверждено после корректировки на уровень NT-proBNP. Это, вероятно, объясняется тем, что наиболее частой причиной смерти у пациентов обеих групп была прогрессирующая ХСН и на риск смерти у таких пациентов очевидно влияет в первую очередь тяжесть ХСН, а во вторую — системное воспаление.

Это предположение подтверждают работы, в которых было показано, что при острой сердечной недостаточности высокие уровни ИЛ-6 значимо влияют на риск смерти, а при снижении ИЛ-6 до умеренных значений риск смерти связан с системным воспалением частично, а в большей степени опосредуется

NT-proBNP — маркером, отражающим тяжесть ХСН [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом значимого влияния повышенных уровней ИЛ-6 (>12,5 пг/мл) на частоту смертности как от сердечно-сосудистых, так и от не сердечно-сосудистых причин целесообразно для оценки прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией дополнительно к NT-proBNP исследовать ИЛ-6 как маркер высокого риска смерти.

Ограничения исследования. Результаты настоящего исследования получены на небольшой выборке пациентов пожилого и старческого возраста, поэтому полученные данные могут быть экстраполированы на другие возрастные группы с осторожностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests. The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ORCID АВТОРОВ:

Соломахина Н. И. / Solomakhina N. I. — 0000-0002-4004-7802
Дементьева А. В. / Dementeva A. V. — 0000-0001-5231-371X
Соколов А. А. / Sokolov A. A. — 0000-0003-0760-7991

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hage C., Michaëlsson E., Linde C., et al. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A Holistic Proteomic Approach. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017 ; 10 (1) : e001633. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001633.
2. Boulogne M., Sadoune M., Launay J. M., et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection

fraction. *Int J Cardiol.* 2017 ; 226 : 53–59. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.038.

3. Dick S. A., Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res.* 2016 ; 119 (1) : 159–176. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.

4. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W., et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019 ; 21 (8) : 965–973. DOI: 10.1002/ehf.1482.

5. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Mentz R. J. et al. The Additive Prognostic Value of Serial Plasma Interleukin-6 Levels over Changes in Brain Natriuretic Peptide in Patients with Acute Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 ; 27 (7) : 808–811. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.008.

6. Povar-Echeverría M., Auquill-Clavijo P. E., Andrés E., et al. Interleukin-6 Could Be a Potential Prognostic Factor in Ambulatory Elderly Patients with Stable Heart Failure: Results from a Pilot Study. *J Clin Med.* 2021 ; 10 (3) : 504. DOI: 10.3390/jcm10030504.

7. Aulin J., Hijazi Z., Siegbahn A., et al. Serial measurement of interleukin-6 and risk of mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation: Insights from ARISTOTLE and RE-LY trials. *J Thromb Haemost.* 2020 ; 18 (9) : 2287–2295. DOI: 10.1111/jth.14947.

8. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D. P., et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000 ; 102 (25) : 3060–3067. DOI: 10.1161/01.cir.102.25.3060.

9. Verschure D. O., Lutter R., van Eck-Smit B. L. F., et al. Myocardial 123I-mIBG scintigraphy in relation to markers of inflammation and long-term clinical outcome in patients with stable chronic heart failure. *J Nucl Cardiol.* 2018 ; 25 (3) : 845–853. DOI: 10.1007/s12350-016-0697-7.

10. Pugliese N. R., Fabiani I., Conte L., et al. Persistent congestion, renal dysfunction and inflammatory cytokines in acute heart failure: a prognosis study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020 ; 21 (7) : 494–502. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000974.

11. Silverberg D. S., Wexler D., Blum M., et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000 ; 35 (7) : 1737–1744. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00613-6.

12. Ezekowitz J. A., McAlister F. A., Armstrong P. W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003 ; 107 (2) : 223–225. DOI: 10.1161/01.cir.0000052622.51963.fc.

13. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004 ; 113 (9) : 1271–1276. DOI: 10.1172/JCI20945.

14. Lanser L., Fuchs D., Scharnagl H., et al. Anemia of Chronic Disease in Patients With Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021 ; 8 : 666638. DOI: 10.3389/fcvm.2021.666638.

15. da Silva Viana P. A., Aragão V. T., Vasconcelos E. C., et al. Anemia as a Predictor of Mortality in Patients with Decompensated Heart Failure. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2018 ; (6) : 481–487. DOI: 10.17265/2328-2150/2018.05.006.

16. Mohler E. R. 3rd, Sorensen L. C., Ghali J. K., et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1997 ; 30 (1) : 35–41. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00145-9.

17. Perez A. L., Grodin J. L., Chaikijurajai T., et al. Interleukin-6 and Outcomes in Acute Heart Failure:

An ASCEND-HF Substudy. *J Card Fail.* 2021 ; 27 (6) : 670–676. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.006.

18. Tsutsui H., Albert N. M., Coats A. J. S., et al. Natriuretic Peptides: Role in the Diagnosis and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *J Card Fail.* 2023 ; 29 (5) : 787–804. DOI: 10.1016/j.cardfail.2023.02.009.

19. Некрасов А. А., Тимошенко Е. С., Карпухина Е. В. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной и значительно нарушенной фракцией выброса и сердечно-сосудистые события: патогенетические взаимосвязи как часть сердечно-сосудистого континуума. // *Кардиология*. – 2017. – Т. 57, № 2S. – С. 337–342. [Nekrasov A. A., Timoshchenko E. S., Karpukhina E. V., et al. Heart failure with preserved and slightly impaired ejection fraction and cardiovascular events: Pathogenetic interrelations as a part of the cardiovascular continuum. *Kardiologiya*. 2017 ; 57 (2S) : 337–342 (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2404.

20. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides T., et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016 ; 21 (2) : 169–176. DOI: 10.1007/s10741-016-9533-z.

21. Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Былова Н. А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. // *Сердечная недостаточность*. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 176–181. [Arutyunov G. P., Kafarskaya L. I., Bylova N. A., et al. Qualitative and quantitative indicators of the microflora of the large intestine in various functional classes of chronic heart failure. *Heart Failure*. 2005 ; 4 (5) : 176–181 (In Russ.)].

22. Savvatis K., Müller I., Fröhlich M., et al. Interleukin-6 receptor inhibition modulates the immune reaction and restores titin phosphorylation in experimental myocarditis. *Basic Res Cardiol.* 2014 ; 109 (6) : 449. DOI: 10.1007/s00395-014-0449-2.

23. Van Linthout S., Tschöpe C. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep.* 2017 ; 14 (4) : 251–265. DOI: 10.1007/s11897-017-0337-9.

24. Терещенко С. Н., Жиров И. В., Ускач Т. М. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020). // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2020. – № 3. – С. 6–76. [Tereshchenko S. N., Zhirov I. V., Uskach T. M., et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) / National Society of Heart Failure and Myocardial Disease (NSHFMD) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2020). *Eurasian heart journal*. 2020 ; (3) : 6–76 (In Russ.)]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-3-6-76.

25. Соломахина Н. И. Сердечная и внесердечная коморбидность у больных систолической и диастолической ХСН пожилого и старческого возраста. // *Сердечная недостаточность*. – 2009. – Т. 10, № 6. – С. 298–303. [Solomakhina N. I. Cardiac and extra-cardiac comorbidity in patients with systolic and diastolic CHF of elderly and senile age. *Heart Failure*. 2009 ; 10 (6) : 298–303 (In Russ.)].

26. Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Регистр госпитализированных больных декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы больных. // *Сердечная недостаточность*. – 2014. – Т. 15, № 1 (82). – С. 23–32. [Arutyunov A. G., Rylova A. K., Arutyunov G. P. Registry of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlov registry). Report 1. Current clinical characteristics of a patient with circulatory decompensation. Clinical phenotypes of patients. *Heart Failure*. 2014 ; 15 (1) : 23–32. (In Russ.)].