

Сироватковий рівень еритропоетину у хворих з анемічним синдромом на тлі хронічної серцевої недостатності в залежності від стадії хронічної хвороби нирок

О.М.Біловол, П.Г.Кравчун, Н.Г.Риндіна, Г.Ю.Титова, М.М.Мішина

Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології, кафедра внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології, кафедра мікробіології, вірусології та імунології Харків, Україна

Метою дослідження було оцінити динаміку сироваткових рівнів еритропоетину в анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність з різними стадіями хронічної хвороби нирок.

Матеріали та методи. Концентрацію еритропоетину сироватки крові, альбуміну сечі визначали імуноферментним методом.

Результати вивчення динаміки еритропоетину в анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність виявили глибокі порушення у вигляді зниження його сироваткових концентрацій паралельно наростанню стадії хронічної хвороби нирок, внаслідок згасання ендокринної функції нирок та падіння вивільнення центрального регулятора еритропоезу.

Висновки. Прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з анемією на тлі хронічної серцевої недостатності характеризується зниженням концентрації еритропоетину внаслідок порушення ендокринної функції нирок та втрати еритропоетину за наявності мікроальбумінурії, що може бути причиною виникнення анемічного синдрому. Наявність II стадії хронічної хвороби нирок в анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність асоціюється з присутністю відносного дефіциту еритропоетину, перехід до III стадії супроводжується розвитком абсолютного дефіциту центрального регулятора еритропоезу.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, анемія, еритропоетин.

ВСТУП

Порушення функції нирок і анемія є частими супутниками хронічної серцевої недостатності

(ХСН), сприяють прогресуванню ознак серцевої декомпенсації шляхом підвищення рівня активності декількох патофізіологічних шляхів, що ведуть до загибелі міокарда [5, 10]. Наявність вищезазначених коморбідних станів щільно пов'язана з підвищенням активності механізмів, відповідальних за прогресування ХСН, — симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензинової системи, оксидативного стресу та імунозапалення [9]. Сілверберг та співавт. об'єднали ХСН, ниркову дисфункцію й анемію в синдром кардіоренальної анемії, де серцева декомпенсація може призвести як до прогресуючої ниркової дисфункції, так і до анемії, що, в свою чергу, може погіршити клінічний перебіг ХСН [7, 8]. За даними великих проспективних досліджень, анемія та ниркова дисфункція розглядаються як фактори ризику підвищеної смертності у пацієнтів із ХСН [4, 9]. Цікавим є той факт, що, незважаючи на результати вищезазначених досліджень, присутність хронічної хвороби нирок (ХХН) та анемічного синдрому серед амбулаторних хворих на ХСН визнається кардіологами та терапевтами менш ніж у 20% випадків [6].

Факторами, що призводять до розвитку анемії у хворих на ХСН, можуть бути мальабсорбція як результат венозного застою в шлунково-кишковому тракті, серцева кахексія, пов'язана з компенсаторною гіподинамією і неповноцінним харчуванням, застосування аспірину [1, 3]. Виникнення анемії на тлі серцевої декомпенсації, за даними світової літератури, пов'язане з ураженням нирок і, як результат, зниженням продукції еритропоетину (ЕПО) — центрального регулятора еритропоезу.

ЕПО стимулює утворення еритроцитів з пізніх клітин-попередників, підвищує вихід ретикулоцитів з кісткового мозку, а також сприяє пролі-

ферації та диференціюванню клітин еритроїдного паростка. Наявність зниженого серцевого викиду у пацієнтів на ХСН призводить до зростання ішемії ниркової тканини, що може мати негативний вплив на продукцію ЕПО. Залишається дискутабельним характер змін концентрацій ЕПО у хворих на початкових стадіях ХХН з анемією на тлі серцевої декомпенсації.

Метою дослідження було оцінити динаміку сироваткових рівнів еритропоєтину в анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність з різними стадіями хронічної хвороби нирок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 129 хворих на ХСН II-IV ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходились на лікуванні в кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №27 (середній вік $71,42 \pm 8,66$ року). До основної групи увійшли 71 анемічний хворий на ХСН, у якого діагностовано ХХН. Групу порівняння склали 58 хворих на ХСН без анемії та ХХН. Із дослідження було виключено хворих із гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарда, захворюваннями, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами, що були діагностовано напередодні госпіталізації або під час госпіталізації.

ФК ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). Наявність та стадії ХХН визначали за класифікацією, запропонованою експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ і в 2005 р. затверджену II з'їздом нефрологів України. Діагноз анемії встановлювали згідно з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації Нб у венозній крові менш ніж 120 г/л для жінок та менш ніж 130 г/л для чоловіків.

Серед причин ХХН були наступні: хронічний пієлонефрит у 49 хворих, сечокам'яна хвороба — у 2 хворих, діабетична та гіпертензивна нефропатія — у 34 та 65 пацієнтів відповідно. Поєднання хронічного пієлонефриту та діабетичної нефропатії діагностовано у 10 хворих, хронічного пієлонефриту із сечокам'яною хворобою — в одного пацієнта.

Усім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Концентрацію ЕПО визначали імуноферментним методом за

допомогою набору реагентів «Peptide Enzyme Immunoassay (EIA-3646)» (DRG, USA). Для визначення концентрації альбуміну сечі імуноферментним методом використано тест-систему «Альбумін — ІФА» (ТОВ «НВЛ «Гранум», Харків, Україна). Наявність альбуміну сечі в діапазоні 20-200 мг/л вважали критерієм мікроальбумінурії (МАУ).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Excel». Дані наведені у вигляді середніх величин та помилки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F Фішера. Наявність взаємозв'язків між досліджуваними показниками визначено за допомогою кореляцій Спірмена (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ХХН II стадії діагностовано у 26 хворих, III стадії — у 45 хворих. Під час аналізу показників еритропоезу знайдено вірогідне зниження Нб й еритроцитів в анемічних хворих на ХСН з ХХН III стадії порівняно з ХХН II стадії. Що стосується КП вірогідних змін між хворими на ХХН III стадії та II стадії знайдено не було ($p > 0,05$). Результати наведені в табл. 1. При порівнянні показників еритропоезу у пацієнтів із ХСН з анемією на тлі ХХН II і III стадії виявлено вірогідне зниження досліджуваних показників порівняно з групою зіставлення. ШКФ у хворих на ХСН з анемією та ХХН III стадії була вірогідно нижче порівняно з анемічними пацієнтами із ХСН з ХХН II стадії та групою зіставлення.

У хворих на ХСН з анемією рівень ЕПО вірогідно знижувався паралельно зростанню стадії ХХН. При порівнянні з групою зіставлення, представленої пацієнтами без ознак ХХН та анемії, пацієнти з анемією на тлі ХСН з ХХН II та III стадії мали концентрації центрального регулятора еритропоезу нижче (відмінності вірогідні, $p < 0,05$). При детальному аналізі визначено, що 68% хворих 1 групи, до якої увійшли пацієнти із ХСН та анемією з ХХН II стадії, рівень ЕПО був у межах норми. За даними літератури, у хворих вже на I-II стадії ХХН визначається порушення ендокринної функції, пов'язане з продукцією ЕПО [2]. Отримані нами результати вказують на відсутність компенсаторного наростання центрального регулятора еритропоезу за наявності високих потреб, обумовлених низькими рівнями Нб, що спостерігається у здорових осіб. Такі зміни вказують на присутність відносного дефіциту ЕПО вже на ранніх стадіях ХХН, коли рівень ЕПО ще знаходиться в межах норми, проте

ТАБЛИЦЯ 1

Показники еритропоезу, еритропоетин в анемічних пацієнтів на хронічну серцеву недостатність у залежності від стадії хронічної хвороби нирок (M±m)

Показники, одиниці вимірювання	Групи анемічних хворих на ХСН		Група пацієнтів із ХСН без ознак ХХН та анемії (n=58)
	з ХХН II стадії (n=26)	з ХХН III стадії (n=45)	
Еритроцити, *10 ¹² /л	3,51±0,09**	2,76±0,17	4,61±0,06
Гемоглобін, г/л	93,5±3,13**	69,62±4,45	135,4±1,42
КП, Од	0,79±0,01	0,76±0,01	0,87±0,003
ШКФ, (мл/хв./1,73 м ²)	66,42±1,27**	40,48±1,21	89,7±3,52
Еритропоетин, МО/мл	8,2±1,55**#	4,14±0,2##	16,7±0,64

Примітка: * – p<0,05 при співставленні анемічних пацієнтів із ХСН та ХХН II стадії з ХХН III стадії; ** – p<0,01 при співставленні анемічних пацієнтів із ХСН та ХХН II та III стадії; # – p<0,05 при співставленні анемічних пацієнтів на ХСН та ХХН II і III стадії з групою порівняння, ## – p<0,05 при співставленні анемічних пацієнтів із ХСН та ХХН II і III стадії з групою порівняння.

він неадекватний для низьких рівнів НЬ. Отримані нами результати узгоджуються з даними Л.І.Мазур, яка вказує на відсутність підвищення синтезу ЕПО у відповідь на зниження рівня НЬ у хворих на ХХН I-III стадії [2].

Перехід II стадії ХХН до III стадії у хворих на ХСН та анемію характеризується вірогідним зниженням концентрацій ЕПО порівняно як з групою зіставлення, до якої увійшли пацієнти із ХСН без ознак анемії та ХХН, так і з 1 групою, представленою хворими на анемію на тлі ХСН та ХХН II стадії. При детальному аналізі концентрацій ЕПО у пацієнтів 2 групи, до якої увійшли хворі на ХСН та анемію з ХХН III стадії, виявлено тільки 5% хворих з рівнем ЕПО в межах норми. Тобто при прогресуванні ХХН виникає абсолютний дефіцит центрального регулятора еритропоезу.

За даними літератури, у пацієнтів із ХСН та ХХН наявність анемії може бути обумовлена зниженням продукції ЕПО ендотеліоцитами перитубулярних капілярів і фібробластів, які локалізуються в інтерстиції, як результат ішемії, що зростає, внаслідок гіпоперфузії ниркової тканини на тлі зниженого серцевого викиду. Також існує припущення, що у хворих з нирковою дисфункцією за наявності протеїнуриї чи МАУ реєструються значні втрати ЕПО у складі пулу білків, що екскретуються із сечею [11]. Такі дані підтверджуються отриманими кореляційними зв'язками. Знайдено негативний зв'язок між ЕПО та МАУ (r=-0,26). Тобто зростання МАУ супроводжується зниженням рівнів центрального регулятора еритропоезу. Знайдений прямий кореляційний зв'язок між ЕПО та НЬ (r=0,25) вказує на втрату різноспрямованих зв'язків між рівнем ЕПО та НЬ, який спостерігається у здорових осіб, як адекватна компенсаторна реакція організму у відповідь на зростаючі потреби.

Таким чином, прогресування ниркової дисфункції у хворих на ХСН з анемічним синдромом супроводжується неефективним еритропоезом внаслідок згасання ендокринної функції нирок та падіння вивільнення центрального регулятора еритропоезу.

ВИСНОВКИ

1. Прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з анемією на тлі хронічної серцевої недостатності характеризується зниженням концентрації еритропоетину внаслідок порушення ендокринної функції нирок та втрати еритропоетину за наявності мікроальбумінуриї, що може бути причиною виникнення анемічного синдрому.

2. Наявність II стадії хронічної хвороби нирок в анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність асоціюється з присутністю відносного дефіциту еритропоетину внаслідок невідповідності потреб та синтезу еритропоетину.

3. Перехід II стадії хронічної хвороби нирок до III стадії у пацієнтів з анемією на фоні хронічної серцевої недостатності супроводжується розвитком абсолютного дефіциту еритропоетину, що підтверджується зниженням його концентрацій у досліджуваній когорти хворих.

Перспективами дослідження є аналіз динаміки рівнів центрального регулятора еритропоезу у хворих на хронічну серцеву недостатність з анемією в залежності від типу ремоделювання міокардалівого шлуночка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кравчун П.Г. Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / П.Г.Кравчун, П.И.Рыначак, Л.А.Лапшина // Экспериментальная і клінічна медицина. — Харків, 2008. — №2. — С. 117-121.
2. Мазур Л.И. Уровень сывороточного эритропоэтина на ранних стадиях хронической болезни почек /

- Л.И.Мазур, Г.А.Маковецкая, Е.А.Балашов // Успехи современного естествознания. — 2009. — №11. — P. 85-86.
3. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией / Е.Н.Амосова, Л.Л.Сидорова, В.Н.Царалунга [и др.] // Серце і судини. — 2011. — №3. — С. 71-80.
 4. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study / S.Haehling, D.J.Veldhuisen, M.Roughton [et al.] // European Journal of Heart Failure. — 2011. — №13. — P. 656-663.
 5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.McMurray, S.Adamopoulos, S.D.Anker [et al.] // European Journal of Heart Failure. — 2012. — №14. — P. 803-869.
 6. Evaluation and longterm prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure / W.H.W.Tang, W.Tong, J.Anil [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — №51. — P. 569-576.
 7. Iron Repletion in Heart Failure Patients / D.Silverberg, A.Iaina, D.Wexler [et al.] // Hypertension. — 2011. — №57. — P. 381-382.
 8. Silverberg D.S. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure — the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists / D.S.Silverberg, D.Steinbruch, Y.Schwartz // Int. Urol. Nephrol. — 2006. — №38. — P. 295-310.
 9. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival / D.Scrutinio, A.Passantino, D.Santoro [et al.] // European Journal of Heart Failure. — 2011. — №13. — P. 61-67.
 10. van der Meer P. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure / P. van der Meer, D.J. van Veldhuisen // Heart. — 2009. — №95. — P. 1808-1812.
 11. von Haehling S. Cardio-renal anemia syndrome / S.von Haehling, S.D.Anker // Contrib. Nephrol. — 2011. — №171. — P. 266-273.

А.Н.Беловол, П.Г.Кравчун, Н.Г.Рындина, А.Ю.Титова, М.М.Мишина. Сывороточный уровень эритропоэтина у больных с анемическим синдромом на фоне хронической сердечной недостаточности в зависимости от стадии хронической болезни почек. Харьков, Украина.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, анемия, эритропоэтин.

Целью исследования было оценить динамику сывороточных уровней эритропоэтина у анемичных больных с хронической сердечной недостаточностью и различными стадиями хронической болезни почек.

Материалы и методы. Концентрацию эритропоэтина сыворотки крови, альбумина мочи определяли иммуноферментным методом.

Результаты изучения динамики эритропоэтина у анемичных больных с хронической сердечной недостаточностью выявили глубокие нарушения в виде снижения его сывороточных концентраций параллельно нарастаю стадии хронической болезни почек вследствие угасания эндокринной функции почек и падения высвобождения центрального регулятора эритропоэза.

Выводы. Прогрессирование хронической болезни почек у пациентов с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности характеризуется снижением концентрации эритропоэтина вследствие нарушения эндокринной функции почек и потери эритропоэтина при наличии микроальбуминурии, что может быть причиной анемического синдрома. Наличие II стадии хронической болезни почек у анемичных больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциируется с присутствием относительного дефицита эритропоэтина, переход к III стадии сопровождается развитием абсолютного дефицита центрального регулятора эритропоэза.

О.М.Биловол, П.Г.Кравчун, Н.Г.Рындина, Г.Ю.Титова, М.М.Мишина. Serum erythropoietin levels in anemic patients with chronic heart failure, depending on the stage of chronic kidney disease. Kharkiv, Ukraine.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, anemia, erythropoietin.

The aim is to assess the dynamics of serum erythropoietin levels in anemic patients with chronic heart failure and different stages of chronic kidney disease.

Materials and methods. The concentrations of erythropoietin in serum, albumin in urine were determined by ELISA.

The dynamics of erythropoietin in anemic patients with chronic heart failure found deep disturbances in the form of reduced serum concentrations in parallel with increasing stage of chronic kidney disease due to attenuation of endocrine function in kidneys.

Conclusions. Progression of chronic kidney disease in anemic patients with chronic heart failure is characterized by decreased concentrations of erythropoietin due to endocrine disorders and loss of erythropoietin in the presence of microalbuminuria, which may be the cause of the anemic syndrome. The presence of the 2nd stage of chronic kidney disease in anemic patients with chronic heart failure is associated with the presence of a relative erythropoietin deficiency, the transition to the 3d stage accompanied by the development of absolute deficiency of erythropoietin.

Надійшла до редакції 03.07.2012 р.