

# ДИЗРЕГУЛЯЦІЯ ЕРИТРОПОЕЗУ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І КАРДІОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

Д-р мед. наук С. О. Шейко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Надано результати вивчення порушень еритропоезу у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і кардіоренальним синдромом (КРС). За ХСН із КРС має місце дизрегуляція еритропоезу: у 24,6% хворих діагностована гіпереритропоеїнемія; у 49,7% — гіпоеритропоеїнемія; у 25,7% хворих — рівень еритропоеїтину (ЕРП) знаходився в межах норми. Позитивна кореляція між підвищеними рівнями ЕРП і фактора некрозу пухлини- $\alpha$  у разі фракції викиду лівого шлуночка  $>45\%$  та за систолічної його дисфункції ( $r = +0,53$  та  $r = +0,65$ ;  $p < 0,05$ , відповідно) та зворотна кореляція між рівнями ЕРП і гемоглобіну ( $r = -0,507$ ;  $p < 0,01$ ) свідчать про формування анемічного синдрому не лише внаслідок зниження секреції ЕРП, а й, вірогідно, за рахунок феномену резистентності до нього.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, кардіоренальний синдром, дизрегуляція еритропоезу.

## ДИЗРЕГУЛЯЦІЯ ЕРИТРОПОЕЗУ У БОЛЬНИХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Д-р мед. наук С. О. Шейко

Представлены результаты изучения нарушений эритропоеза у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и кардиоренальным синдромом (КРС). При ХСН с КРС имеет место дизрегуляция эритропоеза: у 24,6% больных диагностирована гиперэритропоеїнемия; у 49,7% — гипоеритропоеїнемия; у 25,7% больных — уровень эритропоеїтина (ЭРП) находился в пределах нормы. Положительная корреляция между повышенными уровнями ЭРП и фактора некроза опухоли- $\alpha$  при фракции выброса левого желудочка  $>45\%$  и систолической его дисфункции ( $r = +0,53$  и  $r = +0,65$ ;  $p < 0,05$ , соответственно) и обратная корреляция между уровнями ЭРП и гемоглобина ( $r = -0,507$ ;  $p < 0,01$ ) свидетельствуют о формировании анемического синдрома не только вследствие снижения секреции ЭРП, но и, вероятно, за счет феномена резистентности к нему.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, кардиоренальный синдром, дизрегуляция эритропоеза.

## DYSREGULATION OF ERYTHROPOIESIS IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CARDIO-RENAL SYNDROME

S. O. Sheiko

Results of study of erythropoiesis disturbances in elderly patients with chronic heart failure (CHF) and cardio-renal syndrome (CRS) are presented. In CHF and CRS dysregulation of erythropoiesis develops: in 24,6% of patients hypererythropoietinemia is diagnosed; in 49,7% — hypoeerythropoietinemia; in 25,7% of patients erythropoietin (ERP) level was within the norm. Positive correlation between increased levels of ERP and tumor necrosis factor- $\alpha$  in case of ejection fraction of the left ventricle  $>45\%$  and its systolic dysfunction ( $r = +0,53$  and  $r = +0,65$ ;  $p < 0,05$ , correspondingly) and reverse correlation between levels of ERP and hemoglobin ( $r = -0,507$ ;  $p < 0,01$ ) testifies to formation of anemia syndrome not only due to decrease of ERP secretion, but, probably at the expense of phenomenon of its resistance to ERP.

**Keywords:** chronic heart failure, cardio-renal syndrome, dysregulation of erythropoiesis.

Проблема кардіоренального синдрому (КРС) у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) є досить актуальною [4, 5]. Доведений взаємний негативний вплив дисфункції нирок і серця [1, 6, 7]. Прогресування ХСН призводить до прогресування ниркової дисфункції [1, 5, 8]. Водночас, незначне початкове зниження функції нирок супроводжується різким збільшенням серцево-судинної

захворюваності й смертності [11]. Взаємозалежність патологічних процесів серцево-судинної системи і нирок визначає кардіоренальні взаємовідносини як безперервний ланцюг подій, що становить хибне коло — кардіоренальний континуум [4, 7, 9, 11].

Проблема регуляції еритропоезу у хворих із ХСН і КРС на сьогодні недостатньо вивчена. Спірними є дані про роль еритропоеїтину (ЕРП)

за анемії внаслідок ХСН. Роботи низки дослідників свідчать про дизрегуляторний характер секреції ниркового ЕРП у хворих із ХСН та анемічним синдромом (АС). Поряд з даними про зниження показників ЕРП, останнім часом частіше з'являються повідомлення про збільшення його концентрації в крові у хворих з анемією на тлі ХСН [1, 2, 3]. Питання про регуляцію рівня ЕРП у хворих з ХСН і КРС похилого віку залишається недостатньо з'ясованим. Актуальним є вивчення зв'язку порушень метаболізму ЕРП з маркерами імунзапального процесу [10]. Не визначено також вплив цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), на розвиток анемії у цієї категорії хворих.

**Мета** роботи — вивчення порушень еритропоезу у хворих похилого віку з ХСН і КРС.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконане відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», затвердженого МОЗ України, «Особливості лікування хронічної серцевої недостатності з проявами анемічного синдрому у хворих похилого віку» (номер держреєстрації 0105U002895), 2012 р. Основну групу склали 309 хворих із ХСН ішемічного генезу і КРС. Із них 207 хворих (159 жінок та 48 чоловіків, середній вік —  $66,5 \pm 6,9$  року) склали підгрупу зі збереженою фракцією викиду (ФВ  $> 45\%$ ) лівого шлуночка (ЛШ) та 102 (79 жінок та 23 чоловіки, вік —  $67,2 \pm 5,4$  року) — зі систолічною дисфункцією (СД) ЛШ (ФВ  $\leq 45\%$ ). До групи порівняння увійшло 73 хворих (18 чоловіків та 55 жінок, віком  $65,9 \pm 4,6$  років) з II–IV ФК ХСН зі збереженою ФВ ЛШ без КРС. Середня тривалість захворювання —  $7,11 \pm 3,9$  року. Контрольну групу склали 30 (23 жінки та 7 чоловіків, віком —  $65,7 \pm 5,3$  року) пацієнтів без серцево-судинних захворювань. Основним критерієм включення була наявність КРС, який діагностували на основі визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у межах 30–90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та АС. До обстеження не залучалися хворі із попередньою до діагностованої ХСН анемією, із синдромом гемодилуції, гострим коронарним синдромом, патологією шлунково-кишкового тракту, хронічною хворобою нирок, цукровим діабетом, онкологічними та хронічними запальними захворюваннями внутрішніх органів. Здійснювали загально-клінічне обстеження. Незважаючи на безліч досліджень, сьогодні не існує одностайної думки експертів щодо рівня гемоглобіну (Hb), діагностики АС у пацієнта похилого віку з ХСН. Тому за межовий рівень Hb у разі ХСН ми брали рівень 120 г/л і нижче. Визначали гематокрит (Ht), кольоровий показник (КП), ретикулоцити, тромбоцити,

середній об'єм еритроцитів (MCV, фл.), середній вміст Hb в еритроциті (MCH), середню концентрацію Hb в еритроциті (MCHC), залізо сироватки крові (ЗСК), загальну зв'язуючу здатність крові (ЗЗЗК). Розраховували насичення трансферину залізом ( $HTZ = ЗСК/ЗЗЗК \times 100, \%$ ). Феритин, ЕРП, ФНП- $\alpha$  визначали імуноферментним методом.

За результатами роботи виконано математико-статистичний аналіз.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження у хворих із КРС залежно від функціонального класу (ФК) показав, що в міру прогресування ХСН від II до IV ФК реєструвалось зниження рівня Hb, яке супроводжувалося зменшенням кількості еритроцитів, Ht, КП. Дані показники у хворих з IV ФК ХСН і КРС достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись як від контролю, так і від групи порівняння незалежно від ФВ ЛШ. Показники кольоровості анемії: КП, MCH, MCHC за II та III ФК вказували на її нормохромний характер. У хворих із IV ФК ХСН, частіше у разі СД ЛШ, виявлялися випадки гіпохромії. Величина MCV за II–III ФК ХСН як зі збереженою, так і зі СД ЛШ достовірно між собою не відрізнялась і свідчила про нормоцитоз. У разі IV ФК ХСН незалежно від ФВ ЛШ реєстрували достовірне зниження MCV (табл. 1). У переважній більшості хворих з IV ФК ХСН і СД MCV був меншим 80 фл., що вказує на мікроанізоцитоз. Макроцитарні зміни еритроцитів виявлялись у разі MCV  $> 100$  фл. Вони супроводжувались зниженням ЗСК пропорційно зростанню ФК ХСН як за збереженою, так і за СД ЛШ. Це свідчить про порушення метаболізму заліза, як основної патогенетичної складової анемії у разі ХСН у хворих похилого віку. Одержана динаміка рівня феритину, ЗЗЗК, ЗСК, ЕРП і ФНП- $\alpha$  (табл. 1). Визначення рівня феритину має важливе значення в диференціальній діагностиці анемії хронічного захворювання (АХЗ) і залізодефіцитної анемії (ЗДА). Так, для АХЗ характерне помірне зниження ЗСК, підвищений рівень феритину, нормохромія і нормоцитоз. Для ЗДА — гіпохромія, мікроцитоз, зниження рівнів заліза і феритину. Поєднання АХЗ і ЗДА виявляється зниженням рівня заліза, низьким або нормальним рівнем феритину, гіпохромією, мікроцитозом і нормоцитозом. Відповідно до вказаних критеріїв, під час проведення індивідуального аналізу в 309 хворих у 41,7% із них діагностовано АХЗ.

Випадки поєднання АХЗ із дефіцитом заліза склали 35,6%. У 22,7% пацієнтів із ХСН і КРС діагностована ЗДА. Ознаки залізодефіциту виявлено у 58,3% випадків. У 13,1% хворих із ХСН і КРС зі збереженою ФВ ЛШ і у 41,7% пацієнтів з СД ЛШ концентрація ЕРП суттєво ( $p < 0,05$ ) перевищувала

Показники еритропоезу у хворих похилого віку з ХСН і КРС (М±s)

Показники	Конт-рольна група № 1 (n=30)	Група порівняння (n=73)			Основна група (n=309)					
		II ФК (n=27)	III ФК (n=23)	IV ФК (n=23)	Хворі з ФВ>45% (n=207)			Хворі з ФВ<45% (n=102)		
					II ФК (n=77)	III ФК (n=70)	IV ФК (n=60)	II ФК (n=27)	III ФК (n=41)	IV ФК (n=34)
Нь, г/л	126,3 ± 64,1	124,5 ± 62,7	124,1 ± 46,5	123,1 ± 43,9	113,2 ± 41,5	104,5 ± 29,4*#	89,3 ± 28,3*#&	112,3 ± 31,5	101,7 ± 27,1*#	81,2 ± 23,9*#&
К.П., Од	0,91 ± 0,20	0,91 ± 0,16	0,89 ± 0,27	0,89 ± 0,17	0,89 ± 0,18	0,88 ± 0,30	0,79 ± 0,16*#&	0,86 ± 0,2	0,82 ± 0,2	0,76 ± 0,13*#&
Ht, %	45,1 ± 22,8	43,8 ± 15,3	42,5 ± 14,2	41,4 ± 11,7	43,2 ± 24,1	32,1 ± 17,4*#	31,8 ± 17,3*#&	43,3 ± 17,5	32,8 ± 15,5*#	29,7 ± 17,5*#&
MCV, фл.	86,7 ± 7,5	84,9 ± 5,6	83,0 ± 6,7	79,6 ± 4,8*	84,6 ± 14,8	76,2 ± 14,4*#	72,4 ± 16,2*#&	82,1 ± 12,5	74,9 ± 12,1*#	66,5 ± 11,3*#&
МСНС, г/дл	32,8 ± 10,2	30,2 ± 6,1	29,9 ± 6,3	29,6 ± 7,0	28,3 ± 9,3	29,1 ± 7,8	28,1 ± 7,8*	30,1 ± 7,5	29,3 ± 7,1	28,1 ± 4,9*
МСН, пг/ер	29,8 ± 11,8	29,7 ± 7,7	29,8 ± 9,3	29,7 ± 5,9	29,7 ± 8,6	29,5 ± 7,7	28,4 ± 7,8	29,6 ± 6,5	29,4 ± 6,5	28,1 ± 6,4
ЗСК, мкмоль/л	17,8 ± 13,2	14,6 ± 5,9	12,5 ± 6,8	11,7 ± 5,8*	11,4 ± 7,7*	8,1 ± 6,4*#	5,8 ± 3,4*#&	11,4 ± 5,5*#	8,1 ± 4,9*#	5,5 ± 3,9*#&
ЗЗЗК, мкмоль/л	68,6 ± 8,3	65,3 ± 8,7	63,4 ± 12,1	62,1 ± 10,9*	74,3 ± 5,1*#	57,9 ± 4,6*	41,9 ± 3,8*#&	74,1 ± 4,1*#	59,4 ± 4,4*	46,4 ± 4,1*#&
Феритин, мкг/л	42,1 ± 22,1	119,4 ± 20,6*	118,8 ± 21,4*	120,4 ± 27,3*	248,1 ± 23,7*#	256,7 ± 32,6*#	298,3 ± 40,9*#&	264,3 ± 22,8*#	348,1 ± 34,6*#	362,5 ± 41,1*#&
ЕРП, МО/мл	4,4 ± 1,2	4,3 ± 1,39	4,1 ± 1,41	4,0 ± 1,43	4,0 ± 1,5	3,1 ± 1,4	2,2 ± 1,9	3,8 ± 1,9	2,9 ± 1,8	2,1 ± 1,7
ФНП-α, пг/мл	43,4 ± 10,9	59,3 ± 15,9*	73,5 ± 18,1*	82,1 ± 15,8*	164,9 ± 21,5	181,5 ± 23,9	220,7 ± 34,4	171,6 ± 23,5	210,9 ± 26,3	227,2 ± 27,2

Примітки:  $p < 0,05$  з показниками: \* — контролю; # — групи порівняння; & — IV і II ФК ХСН.

норму ( $102,4 \pm 30,7$  МО/мл і  $136,5 \pm 15,0$  МО/мл, відповідно). Між ФНП-α і ЕРП у них реєстрували прямий кореляційний зв'язок ( $r = +0,65$ ;  $p < 0,05$  та  $r = +0,53$ ;  $p < 0,05$ , відповідно). Збільшення ЕРП за ХСН з анемією можна розглядати як компенсаторну відповідь на гіпоксію, в котрій беруть участь як гемопоетичні якості ЕРП, так і плейотропні, не залежні від впливу на еритропоез: протизапальні, антиапоптичні та кардіопротекторні. Водночас, відзначена невідповідність між зростаючим рівнем ЕРП і зниженням функції нирок на тлі високої імунзапальної активації. Це підтверджується зворотнім кореляційним зв'язком між значеннями ЕРП і показниками ШКФ ( $r = -0,549$ ;  $p < 0,05$ ). Одночасно простежується чітка залежність функціональних змін нирок від тяжкості ХСН, що підтверджено зворотнім кореляційним зв'язком між ШКФ і ФК ХСН ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ) і прямим зв'язком між ШКФ і ФВ ЛШ ( $r = +0,59$ ;

$p < 0,05$ ). Цей факт демонструє, що причиною розвитку анемії у цієї категорії хворих є збільшення рівня ЕРП, пов'язане не тільки з порушенням функції нирок, а й з патогенезом ХСН. Проте зворотна кореляція між рівнями ЕРП і Нь ( $r = -0,507$ ;  $p < 0,01$ ) у цих пацієнтів свідчить про розвиток резистентності до ЕРП. Водночас на тлі високої активації імунзапальної реакції, що виявлялась високими рівнями ФНП-α, у 49,5% хворих із II–IV ФК ХСН зі збереженою та у 50,0% із ХСН із СД ЛШ і КРС ЕРП був нижче норми ( $3,17 \pm 0,75$  МО/мл і  $2,7 \pm 0,9$  МО/мл, відповідно). У хворих із низьким рівнем показника між ФНП-α і ЕРП виявлено зворотний ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$  та  $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ , відповідно) кореляційний зв'язок. У 37,4% хворих із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і у 8,3% пацієнтів із СД ЛШ концентрація ЕРП знаходилась у межах норми. Взаємозв'язок рівнів ФНП-α і ЕРП вказує на дизрегуляцію еритропоезу в хворих із ХСН

і КРС. Аналіз дослідження свідчить про достовірний ( $p < 0,05$ ) прямий кореляційний зв'язок між ФНП- $\alpha$  і феритином ( $r = +0,72$ ) та зворотний зв'язок між ФНП- $\alpha$  і Hb ( $r = -0,82$ ), Ht ( $r = -0,53$ ), рівнем ЗСК ( $r = -0,62$ ). Це підтверджує участь ФНП- $\alpha$  як негативного учасника еритропоезу в патогенезі анемії у хворих із ХСН і КРС. У хворих з тяжкою ХСН продемонстровано тісний кореляційний зв'язок між ФНП- $\alpha$  та іншими цитокинами з рівнем Hb, що підтверджує значення активації імунзапальних процесів у механізмах порушення метаболізму заліза та пригнічення еритропоезу [10]. У нашому дослідженні зареєстроване суттєве збільшення рівня ФНП- $\alpha$  у хворих з ХСН і КРС залежно від ФК. Наявність взаємозв'язку між тяжкістю ХСН і ФНП- $\alpha$  підтверджує достовірні ( $p < 0,05$ ) коефіцієнти кореляції як за збереженої ФВ ЛШ ( $r = +0,67$ ), так і за його СД ( $r = +0,59$ ). Цитокинова активація виконує бінарну роль у патогенезі анемії у хворих із ХСН ішемічного генезу, поєднуючи негативні впливи на структуру і функцію міокарда, метаболізм периферичних тканин з інгібуванням еритропоезу і взаємопотенціюванням цих негативних ефектів. У результаті формується хибне коло — цитокини, утворені за ХСН, є чинниками ініціації анемії, а тканинна анемічна гіпоксія слугує індуктором додаткової експресії цитокинів.

## ВИСНОВКИ

1. У 41,7% хворих із ХСН і КРС діагностовано АХЗ, у 22,7% — ЗДА, у 35,6% хворих — поєднання АХЗ із дефіцитом заліза, що відображає переважаючий внесок (58,3%) дефіциту заліза у формування АС у хворих з ХСН і КРС.
2. За ХСН із КРС у хворих похилого віку має місце дизрегуляція еритропоезу: у 24,6% із них діагностована гіпереритропоеїнемія; у 49,7% — гіпоеритропоеїнемія; у 25,7% хворих — рівень еритропоеїну знаходився в межах нормальних значень.
3. Установлений зворотний кореляційний зв'язок між зниженими концентраціями ЕРП і підвищеним рівнем ФНП- $\alpha$  у хворих похилого віку як за збереженої ФВ ЛШ, так і з його СД ( $r = -0,54$  і  $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ). Позитивна кореляція між підвищеними рівнями ЕРП і ФНП- $\alpha$  за збереженої ФВ ЛШ і його СД ( $r = +0,53$  і  $r = +0,65$ ;  $p < 0,05$ , відповідно) та одночасна зворотна кореляція між рівнями ЕРП і Hb ( $r = -0,507$ ;  $p < 0,01$ ) свідчать про формування АС не лише шляхом зниження секреції ЕРП, а й вірогідного феномену резистентності до ЕРП.  
У перспективі подальших розробок потребує вивчення ролі цитокініндукованих впливів на еритропоез у хворих із ХСН і КРС.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Багрий А. Э. Этиология и патогенез хронической сердечной недостаточности / А. Э. Багрий, А. И. Дядык, А. С. Воробьев // Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. — Львов: Медицина світу — 2009. — С. 25–37.
2. Бакшеев В. И. Эритропоезин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее / В. И. Бакшеев, Н. М. Коломоец // Клиническая медицина. — 2007. — № 9. — С. 30–37.
3. Генш Н. Анемия у больных сердечной недостаточностью: поиски оптимальной стратегии лечения продолжаются / Н. Генш // Medicine Review. — 2011. — Т. 16–17. — № 3–4. — С. 40–51.
4. Дядык А. И. Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы / А. И. Дядык // Серцева недостатність. — 2009. — № 2. — С. 10–19.
5. Кардиоренальный анемичный синдром у хворих з хронічною серцевою недостатністю / Г. В. Дзяк, А. М. Василенко, С. О. Шейко, В. А. Василенко // Серцева недостатність. — 2010. — № 3. — С. 10–17.
6. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава, М. А. Ефремцев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — № 4. — С. 4–11.
7. Князькова И. И. Кардиоренальные взаимоотношения при сердечной недостаточности / И. И. Князькова, А. В. Лесовая // Ліки України. — 2010. — № 1. — С. 57–59.
8. Макарова Н. А. Эритропоезин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. А. Макарова, И. И. Шапошник, Ю. М. Захаров // Клиническая медицина. — 2009. — № 3. — С. 31.
9. Рынчак П. И. Уровни железа, ферритина, эритропоеина в крови при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью / П. И. Рынчак // Эксперимент. і клініч. медицина. — 2008. — № 3. — С. 105–109.
10. Anemia in chronic heart failure: The relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance / A. P. Bolger, W. Doehner, R. Sharma [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 11570–11571.
11. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. House [et al.] // JACC. — 2008. — Vol. 52(19). — P. 1527–1539.