

УДК 616.61-036.12+616.155.194]:616.12-008.46-036.12:577.112.5
 © Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю., Мішина М.М., 2012

РОЗЧИННИЙ РЕЦЕПТОР ТРАНСФЕРИНУ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ТА АНЕМІЄЮ

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

Харківський національний медичний університет

Вступ. Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з найважливіших проблем для медичної спільноти. На даний час ХСН діагностують приблизно у 2 % населення. Разом з тим, у пацієнтів старше 65 років цей показник перевищує 5 % [2]. У численних епідеміологічних, проспективних, ретроспективних клінічних дослідженнях було встановлено тісний зв'язок між тяжкістю ниркової дисфункції, наявністю анемії і наростанням проявів серцевої декомпенсації [1, 6, 15]. Результатами реєстра JCARE-CARD встановлено, що у когорти пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) в якості основної причини для госпіталізації фігурує саме декомпенсована серцева недостатність (СН) [8]. За даними реєстра ADHERE 30 % усіх госпіталізованих хворих на СН мали ХХН в анамнезі [7]. У хворих на ХСН анемія зустрічається з частотою від 4 % до 55 % залежно від популяції, що вивчається [3]. Зниження рівня гемоглобіну (Hb) за результатами Silverberg визначається більш ніж у 50 % пацієнтів на ХСН. Розповсюдженість анемії підвищується з 9,1 % у пацієнтів з помірною ХСН (I функціональний клас (ФК)) до 79,1 % у хворих з тяжкою ХСН (IV ФК) [15]. У хворих з ХХН тяжкість анемії є незалежним предиктором смерті [10]. Анемія зберігає своє несприятливе прогностичне значення як при систолічній, так і при діастолічній ХСН [6]. За результатами дослідження, яке включало більш 1 млн дорослого населення США, ХСН та анемія незалежно один від одного збільшують ризик смерті або необхідність у діалізі на 50-100 %, а їх комбінація – на 300 % [4]. Silverberg із співавторами стверджують, що відносини між серцем та нирками, є взаємно спрямованими, зміни одного з органів - серця або нирок - може привести до дисфункції іншого органа. Такі взаємовідносини було описано в рамках кардіоренального синдрому (КРС) [13, 15].

Останнє десятиріччя характеризується зростанням інтересу до механізмів розвитку та прогресування анемії у хворих на ХСН та ХХН. За опублікованими даними наявність анемії у хворих на ХСН асоціюється з активацією цитокінів, зменшенням продукції еритропоєтину нирками, порушенням сприйняття еритропоєтину на рівні кісткового мозку, інгібуванням вивільнення заліза з ретикуло-ендотеліальної системи, утрудненням всмоктування заліза з шлунково-кишкового тракту [3, 11]. Обговорюється роль ішемічної дисфункції червоного кісткового мозку у хворих на ХСН. Зацікавленість дослідників спрямована на визначення специфічних показників – індикаторів еритропоєтичної активності у анемічних хворих на ХСН та ХХН. У зв'язку з цим інтерес представляє визначення розчинного рецептору трансферину (ррТф) у анемічних хворих на ХСН та ХХН. ррТф

представляє собою пептид з молекулярною масою 95 кДа, який відчіплюється від рецептора на поверхні клітини та потрапляє у кровообіг. Близько 80% рецепторів трансферину (рТф) локалізовано на плазматичній мембрані еритропоєтичних клітин. Щільність рТф на поверхні клітин-попередників еритроцита підвищується за мірою їх розвитку до ретикулоциту. У той же час, на поверхні зрілого еритроцита ці рецептори не виявляються. Крім того, рТф є в клітинах плаценти, лімфоцитах і деяких пухлинних клітинах [16].

Показник ррТф відображає оновлення еритроїдних клітин, яке визначається швидкістю проліферації і потребою у залізі. Зміни рівня ррТф у сироватці крові пов'язують зі змінами швидкості росту еритроїдної тканини. За результатами дослідження С. Орасіч наявність анемії у хворих на ХСН асоціюється з підвищенням вмісту ррТф [12]. Проте робіт, які б описували зміни рівня ррТф у анемічних хворих на ХСН різного ФК за наявності ХХН, ми у літературі не знайшли.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Метою дослідження є вивчення активності еритропоезу на підставі визначення динаміки концентрацій розчинного рецептору трансферину у хворих з анемією на тлі ХСН різних функціональних класів за наявності ХХН.

Матеріали та методи. Обстежено 129 хворих на ХСН II-IV ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходились на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №27 (середній вік 71.42±8.66 років). До основної групи увійшов 71 анемічний хворий на ХСН, у якого діагностовано ХХН. Групу порівняння складала 58 хворих на ХСН без анемії та ХХН. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарду, захворювання, 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 класифікації Нью-йоркської асоціації серця (NYHA). Наявність та стадії ХХН визначали за класифікацією, запропонованою експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ і у 2005 році затвер-

джену II З'їздом нефрологів України. Діагноз анемії встановлювали згідно критеріїв Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації гемоглобіна у венозній крові менш ніж 120 г/л для жінок та менш ніж 130 г/л для чоловіків.

З числа обстежених ХСН II ФК мали 35 хворих, III ФК – 21 хворих та IV ФК – 15 хворих. Серед причин ХХН були наступні: хронічний пієлонефрит у 49 хворих, сечо-кам'яна хвороба у 2 хворих, діабетична та гіпертензивна нефропатія у 34 та 59 пацієнтів відповідно. Поєднання хронічного пієлонефриту та діабетичної нефропатії діагностовано у 10 хворих, хронічного пієлонефриту з сечокам'яною хворобою у 1 пацієнта. ХХН II стадії діагностовано у 26 хворих, III стадії – у 45 хворих.

Всім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі, УЗД печінки та нирок, фіброгастроуденоскопію в разі потреби. Концентрацію ррТф визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Растворимый рецептор трансферина – ИФА - БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Ново-сибирск, Россия).

Таблиця 1. Показники еритропоезу, розчинний рецептор трансферину у анемічних хворих в залежності від функціонального класу хронічної серцевої недостатності за наявності хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Анемічні хворі на ХСН та ХХН (n=71)			Анемічні хворі на ХСН без ХХН (n=69)
	II ФК n=35	III ФК n=21	IV ФК n=15	
Еритроцити, × 10 ¹² /л	3.651±0.02*#	3.39±0.058*#	2.607±0.15#	4.61±0.06
Гемоглобін, г/л	99.2 ±1.23*#	87.71±2.17*#	66.4 ±3.93#	135.4 ±1.42
КП, Од	0.81±0.005*#	0.77±0.008#	0.76±0.017#	0.87±0.003
ШКФ, (мл/хв/1,73 м ²)	56.32±2.25*#	47.52±3.46**#	38.63±1.55#	89.7±3.52
Розчинний рецептор трансферину, мкг/мл	2.1±0.15*	1.33±0.14*#	0.47±0.03#	2.25±0.067

Примітка: * – p < 0,01 при співставленні з IV ФК ХСН у анемічних пацієнтів з ХХН, ** – p < 0,05 при співставленні з IV ФК ХСН у анемічних пацієнтів з ХХН, # – p < 0,001 при співставленні з групою ХСН без анемії та ХХН.

Таблиця 2. Показники еритропоезу, розчинний рецептор трансферину у анемічних пацієнтів на хронічну серцеву недостатність залежно від стадії хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Групи анемічних хворих на ХСН	
	з ХХН II стадії (n=26)	з ХХН III стадії (n=45)
Еритроцити, × 10 ¹² /л	3.51±0.09*	2.76±0.17
Гемоглобін, г/л	93.5±3.13*	69.62±4.45
КП, Од	0.79±0.01	0.76±0.01
ШКФ, (мл/хв/1,73 м ²)	66.42±1.27*	40.48±1.21
Сумарний ФК ХСН	2.27±0.08*	3.12±0.12
Розчинний рецептор трансферину, мкг/мл	1.85±0.202*	0.98±0.16

Примітка: * – p < 0,01 при співставленні анемічних пацієнтів на ХСН та ХХН II стадії з ХХН III стадії.

Хворі основної групи, до якої увійшли пацієнти на ХСН з анемією та дисфункцією нирок, також було розділено згідно стадії ХХН. ХХН II стадії діагностовано у 26 хворих, III стадії – у 45 хворих. Під час аналізу показників еритропоезу знайдено вірогідне зниження Hb і еритроцитів у 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 представлені у таблиці 2. Такі результати узгоджуються з Такуау Уеһата, який вказує на зниження Hb і еритроцитів у паціє-

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Отримані результати та їхній аналіз. У хворих основної групи, до якої увійшли пацієнти з анемією на тлі ХСН та ХХН, з наростанням ФК ХСН спостерігається вірогідне зниження показників гемоглобіну (Hb), еритроцитів, кольорового показника (КП) та ШКФ (табл. 1). Рівень ррТф у хворих основної групи знижується паралельно зростання ознак серцевої декомпенсації, сягає мінімуму у пацієнтів IV ФК ХСН (відмінності вірогідні при порівнянні II та III ФК з IV ФК, p<0,01). При порівнянні концентрацій ррТф у хворих II ФК ХСН з групою зіставлення привертає увагу відсутність вірогідних змін (II ФК та група зіставлення, p≥0,05), що вказує на наявність досить високої активності еритропоезу у пацієнтів з помірною ХСН. У хворих III та IV ФК знайдено вірогідне зниження рівня показника ррТф порівняно з групою зіставлення, тобто подальше наростання тяжкості ХСН супроводжується зменшенням еритропоетичної активності (II та III ФК з групою зіставлення, p<0,001).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Отримані дані погоджуються з роботою Веґґіп Y., який вказує на зменшення рівня ррТф у хворих з нирковою дисфункцією [5]. Для визна-

чення наявності та оцінки характеру взаємозв'язків між показниками у пацієнтів основної групи використано кореляції. У хворих з анемією на тлі ХСН з ХХН знайдено прямі зв'язки між ррТф та показником Нб ($r=0,34$), ШКФ ($r=0,58$, $p<0,05$).

Таким чином, результати проведеного нами дослідження вказують, що формування анемії у хворих на ХСН та ХХН асоціюється зі зниженням активності ррТф як індикатора еритропоетичної активності паралельно зростання виразності ниркової дисфункції та серцевої декомпенсації.

Висновки:

1. Зростання проявів серцевої декомпенсації супроводжується зниженням активності еритропоєзу, про що свідчить зменшення концент-

рацій ррТф паралельно наростанням ФК ХСН у анемічних хворих з ХХН. Наявність анемії на тлі П ФК ХСН у хворих з ХХН характеризується високим рівнем ррТф, що вказує на збереження активного еритропоєзу на цьому етапі.

2. Тяжкість ниркової дисфункції у хворих з анемією на тлі ХСН асоціюється з угасанням еритропоетичної активності, що підтверджується зниженням рівня ррТф пропорційно наростанням тяжкості ХХН.

Перспективами подальших досліджень є вивчення активності ррТф у хворих з анемією на тлі ХСН без ознак ХХН за наявності функціонального або абсолютного дефіциту заліза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Визир В.А.** Кардиоренальный синдром / В. А. Визир, А. Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2011. - №2. – С. 100-109.
2. **Воронков Л.Г.** Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрий // Серцева недостатність. – 2011. - №1. – С. 101-116.
3. **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. – 2008. - № 2. – С. 117 – 121.
4. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis / **H.F. Groenewald, J.L. Januzzi, K. Damman [et al.]** // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. - № 52. – P. 818-827.
5. **Beguin Y.** Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status / Y. Beguin // Clinica Chimica Acta. - 2003. - № 329. – P. 9-22.
6. Cardiorenal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure / **S. Soni, Y. Fahuan, C. Ronco [et al.]** // Biomarkers Med. – 2009. - №3. – P. 549-560.
7. Characteristics and outcomes of patients hospitalized with heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / **K.F. Adams, G.C. Fonarow, C.L. Emerman [et al.]** // Am. Heart J. – 2005. - №149. – P. 209-216.
8. Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan: Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) /
9. **S. Hamaguchi, M. Tsuchihashi-Makaya, S. Kinugava [et al.]** // Am. J. Kidney Disease. – 2009. - №73. – P. 1442-1447.
10. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period / **H. Eilers, K.D. Liu, A. Gruber [et al.]** // Minerva Anesthesiol. – 2010. - № 76. – P. 725-736.
11. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia on survival in the medical population / **C. A. Herzog, H.A. Muster, S. Li [et al.]** // J. Card. Fail. – 2004. - № 10. – P. 467 – 472.
12. **Lipsic E.** Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // European Journal of Heart Failure. – 2010. - №12. – P. 104-105.
13. **Opasich C.** Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of in patients with chronic heart failure / C. Opasich, M. Cazzola, L. Scelsi // Eur. Heart J. – 2005. - № 26. – P. 2232-2237.
14. **Ronco C.** Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1527-1539.
15. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study / **U. Takuya, T. Naohisa, S. Tatsuya [et al.]** // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. - № 0. – P.1-8.
16. **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.
17. **Skikne B.S.** Circulating Transferrin Receptor Assay — Coming of Age / B. S. Skikne // Clinical Chemistry. – 1998. - № 1. – P. 7-9.

Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю., Мішина М.М. Розчинний рецептор трансферину і функціональний клас хронічної серцевої недостатності у хворих з хронічною хворобою нирок та анемією // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 98-100.

Зростання тяжкості серцевої недостатності паралельно зниження функції нирок супроводжувалось падінням активності еритропоєзу, про що свідчать низькі рівні розчинного рецептора трансферину у хворих з анемією на тлі хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, анемія, розчинний рецептор трансферину.

Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова А.Ю., Мішина М.М. Растворимый рецептор трансферина и функциональный класс хронической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек и анемией // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 98-100.

Нарастание тяжести сердечной недостаточности паралельно снижению функции почек сопровождалось падением активности эритропоэза, о чем свидетельствуют низкие уровни растворимого рецептора трансферина у больных с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, анемия, растворимый рецептор трансферина.

Kravchun P.G., Ryndina N.G., Tytova G.Yu., Mishina M.M. Soluble transferrin receptor and functional class of chronic heart failure in patients with chronic kidney disease and anemia // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 4. – С. 98-100.

The increasing of heart failure severity parallel with renal function decreasing was accompanied by decreased erythropoietic activity, as evidenced by low soluble transferrin receptor levels in anemic patients with chronic heart failure and chronic kidney disease.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, anemia, soluble transferrin receptor.

Надійшла 30.04.2012 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак