

## РІВЕНЬ ЕРИТРОПОЕТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З АНЕМІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

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

*Харківський національний медичний університет*

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є покращення якості життя та загального виживання хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН), розповсюдженість якої неухильно зростає у всьому світі. Прогноз пацієнтів на ХСН визначається декількома факторами. Важливе місце посідає наявність коморбідної патології. Ниркова дисфункція та анемія – найбільш часті супутники ХСН, які суттєво впливають на її прогноз і клінічний перебіг [5, 7]. За даними великих проспективних досліджень зниження рівня гемоглобіну (Hb) відмічено у 14 – 49 % хворих на ХСН [3]. За результатами дослідження NHANES III в групі пацієнтів з ХХН зниження рівня гемоглобіну менше 120 г/л було відзначено у 25% учасників дослідження з СКФ > 50 мл/хв. [6]. Тобто анемія розвивається вже на ранніх стадіях ХХН. Наявність взаємовідносин між ХСН, ХХН та анемією дало змогу говорити про синдром кардіоренальної анемії.

Механізми розвитку анемії на тлі ХСН та ХХН досить багатогранні та маловивчені. За опублікованими даними наявність анемії у хворих на ХСН асоціюється з активацією цитокінів, обговорюється роль ішемічної дисфункції червоного кісткового мозку. Виникнення анемії у хворих на ХСН може бути пов'язано з нирковою дисфункцією. Ураження нирок у хворих на ХСН з анемією супроводжуються формуванням інтерстиціального фіброзу. Зниження кількості перитубулярних капілярів, деструкція каналців сприяють ішемічному пошкодженню клітин каналцевого епітелію та інтерстиція, в результаті чого відбувається зниження продукції еритропоетину (ЕПО) перитубулярними фіброblastами нирок, де виробляється близько 90 % даного гормону в організмі [4].

ЕПО є центральним регулятором еритропоезу, який стимулює утворення еритроцитів з пізніх клітин-попередників і підвищує вихід ретикулоцитів з кісткового мозку. ЕПО сприяє проліферації та диференціюванню клітин еритроїдного паростка, а також перешкоджає їх апоптозу. Для виконання останньої функції концентрація ЕПО повинна підтримуватися на певному, постійному для кожної людини рівні. До тих пір, поки не порушена оксигенація тканин, концентрація ЕПО, так само, як і обсяг циркулюючих еритроцитів, залишається постійною [1]. Однак у пацієнтів на ХСН на тлі зниженого серцевого викиду зростає ішемія нирок внаслідок гіпоперфузії ниркової тканини, що може бути негативним фактором для продукції ЕПО. Якщо прогностичне значення зниження функції нирок і

наявності анемії у хворих на ХСН продемонстровано в цілому ряді досліджень, то вплив серцевої декомпенсації у анемічних хворих на активність центрального регулятора еритропоеза вивчено недостатньо.

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 оцінити динаміку еритропоетину у хворих на ХСН та ХХН з анемією різного ступеня тяжкості.

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 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 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 затверджену II З'їздом нефрологів України. Діагноз анемії встановлювали згідно критеріїв Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації Hb у венозній крові менш ніж 120 г/л для жінок та менш ніж 130 г/л для чоловіків. Ступінь тяжкості анемії оцінювали за рівнем показника Hb: до легкого ступеня анемії відносили зниження рівня Hb менш 120 г/л (для жінок) або 130 г/л (у чоловіків) до 90 г/л, середнього - від 89 г/л до 70 г/л і тяжкого – 69 г/л та менш.

Серед причин ХХН були наступні: хронічний пієлонефрит у 49 хворих, сечо-кам'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, хронічно-го пієлонефриту з сечо-кам'яною хворобою у 1 пацієнта.

Аналізуючи лабораторні показники згідно класифікації анемія легкого ступеня визначалася у 40 хворих, середнього ступеня тяжкості у 21 хворих та тяжкого – у 10 хворих основної групи.

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 ЕПО визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Peptide Enzyme Immunoassay (EIA-3646)» (DRG, USA).

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. Наявність взаємозв'язку між досліджуваними показниками визначено за допомогою кореляцій Спірмена (r).

Отримані результати та їхній аналіз. У пацієнтів основної групи, до якої увійшли хворі на ХСН та ХХН з анемічним синдромом, порівняно з групою зіставлення, представленої хворими на ХСН без ознак ХХН та анемії, знайдено вірогідне зниження рівня Нв, еритроцитів та кольорового показника (КП). Рівень ШКФ у хворих основної групи у порівнянні з пацієнтами групи зіставлення вірогідно знижувався. Що стосується вмісту ЕПО, у пацієнтів з анемією на тлі ХСН та ХХН рівень досліджуваного показника був нижче порівняно з хворими на ХСН без ознак ХХН та анемії (p<0,05). Дані представлено у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Показники еритропоезу, еритропоетин у хворих на хронічну серцеву недостатність з анемією за наявності хронічної хвороби нирок та у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність без ознак анемії та хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Група анемічних хворих на ХСН з ХХН (n=71)	Група ХСН без анемії та ХХН (n=58)
Еритроцити, × 10 <sup>12</sup> /л	3.34±0.06**	4.61±0.06
Гемоглобін, г/л	88.87±1.92**	135.4 ±1.42
КП, Од	0.78±0.005**	0.87±0.003
ШКФ, (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	51.82±2.81**	89.7±3.52
Еритропоетин, МО/мл	5.49±0.65*	16.7±0.64

**Примітка:** \* – p < 0,05 при співставленні з групою ХСН без ознак анемії та ХХН, \*\* – p < 0,01 при співставленні з групою ХСН без ознак анемії та ХХН

Аналіз результатів також було проведено згідно ступеня тяжкості анемії. При співставленні рівнів еритроцитів, КП, Нв у анемічних

хворих основної групи відмічається вірогідне зниження цих показників із зростанням тяжкості анемії (таблиця 2).

**Таблиця 2.** Показники еритропоезу, еритропоетин у хворих з анемією різного ступеня тяжкості на тлі хронічної серцевої недостатності з хронічною хворобою нирок та у хворих на хронічну серцеву недостатність без ознак анемії та хронічної хвороби нирок (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Анемічні хворі на ХСН та ХХН (n=71)			Хворі на ХСН без ХХН та анемії (n=58)
	Анемія 1 ступеня n=40	Анемія 2 ступеня n=21	Анемія 3 ступеня n=10	
Еритроцити, × 10 <sup>12</sup> /л	3.6±0.01*#	3.2±0.02*#	2.29±0.15#	4.61±0.06
Гемоглобін, г/л	100.1±0.8*#	82.57±1.1*#	57.2±2.9#	135.4 ±1.42
КП, Од	0.8±0.004*#	0.7±0.008#	0.76±0.02#	0.87±0.003
ШКФ, (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	52.6±2.3*#	47.64±3.5#	42.01±1.5#	89.7±3.52
Еритропоетин, МО/мл	7.55±1.69*#	4.91±0.52*#	4.02±0.25#	16.7±0.64

**Примітка:** \* – p < 0,01 при співставленні з анемією 3 ступеня групи ХСН та ХХН, \*\* – p < 0,05 при співставленні з анемією 3 ступеня групи ХСН та ХХН, # – p < 0,01 при співставленні з групою ХСН без ХХН та анемії.

Рівень показників, що характеризують еритропоез, був вірогідно нижче у порівнянні з групою зіставлення. Рівень ШКФ у хворих на ХСН та ХХН з анемією знижувався вірогідно, сягав мінімуму у хворих з тяжким ступенем анемії. Порівняно з групою зіставлення, пацієнти основної групи, до якої увійшли пацієнти на ХСН та ХХН з анемією, мали рівень досліджуваного показника нижче (відмінності вірогідні, p<0,01). Відмічено вірогідне зниження показника ЕПО паралельно зростання тяжкості анемії. Вірогідність зберігалася як при порівнянні цього показника у пацієнтів з анемією середнього, тяжкого ступеня з хворими, які мали легкий ступінь ане-

мії, так і при зіставленні з групою хворих без ознак анемії.

При детальному вивченні концентрацій ЕПО у пацієнтів на ХСН та ХХН з анемією легкого ступеня тяжкості відмічена неоднорідність рівнів досліджуваного показника. 62% хворих з даної підгрупи мали рівень ЕПО у межах норми, у 38% рівень ЕПО був нижче норми. Підвищення рівня ЕПО не знайдено у жодного хворого. За даними літератури у пацієнтів на ХХН вже II-III стадії захворювання відбувається значне пошкодження ендокринної функції нирок: не виникає підвищення синтезу ЕПО у відповідь на зниження рівня Нв, яке присутнє у здорових осіб

[2]. За результатами нашого дослідження у хворих з анемією легкого ступеня на фоні ХСН та ХХН концентрація ЕПО, хоч і знаходиться у межах норми у більшості хворих, але неадекватна за умов зростаючої потреби на тлі низьких рівнів Нв. Відсутність компенсаторної реакції підвищення центрального регулятора еритропоезу за умов низьких рівнів Нв може свідчити про існування так званого відносного дефіциту ЕПО у досліджуваній когорти хворих. Отримані результати не суперечать даним світової літератури. У дослідженні Мазур Л.І. та співавторів описується відсутність підвищення синтезу ЕПО у відповідь на зниження рівня Нв у хворих на ХХН I-III стадії [2]. Аналіз кореляційних зв'язків показав наявність прямих зв'язків між ЕПО та ШКФ ( $r = 0,709$ ), Нв ( $r = 0,25$ ). Тобто наростання ниркової дисфункції супроводжується падінням синтезу ЕПО, відсутнє підвищення ЕПО у відповідь на низькі рівні Нв, що спостерігається у здорових осіб.

Таким чином, у хворих на ХСН та ХХН з анемічним синдромом спостерігається невідповідність між зростаючою потребою у центральному регуляторі еритропоезу та його синтезі.

#### Висновки:

1. У пацієнтів на ХСН та ХХН сироватковий рівень ЕПО знижується пропорційно прогресування анемії, сягає мінімуму у хворих з тяжким ступенем анемії.

2. Наявність анемії легкого ступеня тяжкості у хворих на ХСН з ХХН асоціюється з відсутністю підвищення концентрації ЕПО, адекватно рівню гемоглобіну, яке відображує існування ознак відносного дефіциту ЕПО, що може бути причиною виникнення анемічного синдрому у даній когорти хворих.

Перспективами подальших досліджень є визначення динаміки концентрацій ЕПО у анемічних хворих в залежності від функціонального класу ХСН.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Валеева Ф.В. Синтез эритропоэтина почками у больных сахарным диабетом 1-го типа с анемией / Ф.В. Валеева, Т.Ю. Куфелкина // Медицинский альманах. – 2011. - №5. – Р. 184-188.
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. - Р.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. Шестакова М.В. Современное понятие «хро-

ническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение / М. В. Шестакова // Сахарный диабет. - 2008. - № 2. - С. 4-7.

5. 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. – Р.104-105.

6. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anemia in Patients with Chronic Renal Failure // Nephrol. Dial. Transplant. - 2004. - №19, suppl. 2. – Р. 142-145.

7. Zachariah D. Managing patients with cardiorenal syndrome: time to look to the gut? / Donah Zachariah, Paul R. Karla // European Journal of Heart Failure. – 2012. - №14. – Р.870-872.

**Біловол О.М., Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю., Мішина М.М.** Рівень еритропоетину у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок з анемією різного ступеня тяжкості // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 26-28.

Результати вивчення концентрацій еритропоетину у хворих з анемією легкого ступеня тяжкості на хронічну серцеву недостатність і хронічну хворобу нирок виявили невідповідність між зростаючою потребою у центральному регуляторі еритропоезу за наявності низьких рівнів гемоглобіну та його синтезі, що вказує на наявність відносного дефіциту еритропоетину.

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

**Беловол А.Н., Кравчун П.Г., Рындина Н.Г., Титова А.Ю., Мишина М.М.** Уровень эритропоэтина у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек с анемией различной степени тяжести // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 26-28.

Результаты изучения концентраций эритропоэтина у больных с анемией легкой степени на фоне хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек выявили несоответствие между возрастающей потребностью в центральном регуляторе эритропоеза при низком гемоглобине и его синтезе, что указывает на наличие относительного дефицита эритропоэтина.

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

**Bilovol O.M., Kravchun P.G., Ryndina N.G., Tytova G.Yu., Mishina M.M.** Erythropoietin level in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease with anemia varying grades of severity // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 26-28.

The results of study of erythropoietin concentration in patients with anemia 1<sup>st</sup> grade severity with chronic heart failure and chronic kidney disease showed a mismatch between increasing demand for a central regulator of erythropoiesis on a base of low hemoglobin level and its synthesis, indicating a relative erythropoietin deficiency.

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

Надійшла 03.09.2012 р.

Рецензент: проф. Л.М.Іванова