

УДК: 616.155.194+616.12-008.46-036.1

© Біловол О.М., Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю., Мішина М.А., 2012

## ОСОБЛИВОСТІ ЕРИТРОПОЕЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

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

*Харківський національний медичний університет*

Останнє десятиріччя ознаменувалося істотним збільшенням частоти зустрічальності хронічної серцевої недостатності (ХСН). За даними епідеміологічних досліджень, чотирирічне виживання цих хворих сягає 50 %, половина пацієнтів з клінічно вираженою ХСН помирає протягом року. Висока частота щорічної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН складає близько 40 % і вимагає великих економічних витрат [1].

Одним з чинників, що впливає на прогноз і клінічний перебіг ХСН, є супутня анемія. За даними великим проспективних досліджень, зниження рівня гемоглобіну (Hb) зазначено у 14 – 49 % хворих на ХСН [2]. Виразність анемії тісно пов'язана з тяжкістю клінічних проявів серцевої декомпенсації та ризиком смерті даної когорти хворих.

Етіологія та патогенез анемії у пацієнтів на ХСН вивчено недостатньо. Причини, що призводять до зниження рівня Hb у даної когорти хворих різноманітні. Обговорюється роль мікрокровотрати внаслідок гастропатії, пов'язаної з тривалим прийомом ацетилсаліцилової кислоти, зниження синтезу еритропоетину, стійких мальабсорбції та мальнутриції. Важливе місце відводиться наявності токсичної дії прозапальних цитокінів, що призводить до порушення метаболізму заліза з формуванням ретикулоендотеліального блоку, та ішемічній дисфункції червоного кісткового мозку [3].

Для вивчення активності еритропоезу, згідно даних світової літератури, доцільне визначення розчинного рецептора трансферину (ррТф). 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 еритропоетичних 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 [4]. Зміни рівня ррТф у сироватці крові пов'язують зі змінами швидкості росту еритроїдної тканини. З іншого боку, результати крупних досліджень вказують, що ррТф та коефіцієнт насичення трансферину (КНТ) є найкращими показниками для відображення порушень доставки заліза (Fe) до червоного кісткового мозку [5]. КНТ чисельно відображає ступінь заповнення залізотранспортних вакансій.

Дані світової літератури описують присутність ознак дефіциту Fe у багатьох пацієнтів на

ХСН з анемією. Проте залишається дискусійним питання активності та характеру еритропоезу у пацієнтів на ХСН в залежності від ступеня тяжкості анемії.

Мета – оцінити характер та активність еритропоезу у хворих на хронічну серцеву недостатність з анемією різного ступеня тяжкості на підставі визначення розчинного рецептора трансферину, показників, що характеризують метаболізм заліза, а саме, сироваткового рівня заліза, коефіцієнту насичення трансферину.

Обстежено 127 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 69 хворих з анемією на тлі ХСН. Групу порівняння складала 58 хворих на ХСН без анемії. 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). 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 важкого – 69 г/л та менш. Серед пацієнтів основної групи ХСН II ФК діагностовано у 36 хворих, III ФК – 21 хворого та IV ФК – 12 хворих. Аналізуючи лабораторні показники згідно класифікації анемія легкого ступеня визначалась у 40 хворих, середнього ступеня тяжкості у 19 хворих та важкого – 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 ррТф визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Растворимий рецептор трансферина – ИФА -

БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибірськ, Росія). Концентрацію Fe визначали колориметричним методом за допомогою набору реагентів «Liquick Cor-FERRUM» (Cormay, Poland). КНТ визначали як співвідношення рівня сироваткового заліза до рівня загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки. КНТ менш ніж 20% розцінювали як критерій залізодефіциту.

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'язків між досліджуваними показниками визначено за допомогою кореляцій Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих з анемією, що розвинулася на тлі ХСН,

виявлено зниження рівня Hb, еритроцитів, кольорового показника (КП) порівняно з групою зіставлення, представленої пацієнтами на ХСН без ознак анемічного синдрому. Що стосується показників, які характеризують метаболізм заліза, у пацієнтів основної групи, представленої хворими на ХСН з анемією, концентрації сироваткового Fe, КНТ вірогідно знижувались при порівнянні з групою зіставлення. Аналіз рівня ррТф показав вірогідне підвищення даного показника у хворих з анемією, що розвинулася на тлі ХСН, порівняно з пацієнтами на ХСН без ознак анемії. Результати представлено у таблиці 1. Отримані результати узгоджуються з даними світової літератури. Opasich С. та співавтори стверджують, що наявність анемії у хворих на ХСН асоціюється з підвищенням вмісту ррТф [5].

**Таблиця 1.** Показники еритропоезу, розчинний рецептор трансферину та показники метаболізму заліза у хворих на хронічну серцеву недостатність за наявності або відсутності ознак анемії (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Група анемічних хворих на ХСН (n=69)	Група ХСН без анемії (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
Розчинний рецептор трансферину, мкг/мл	3.67±0.22*	2.25±0.07
Сироваткове залізо, мкмоль/л	9.65±0.49*	19.56±1.04
Коефіцієнт насичення трансферину, %	18.26±0.64*	34.4±2.45

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

**Таблиця 2.** Показники еритропоезу, розчинний рецептор трансферину та показники метаболізму заліза у хворих з анемією різного ступеня тяжкості на тлі хронічної серцевої недостатності (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХСН з анемією (n=69)		
	Анемія 1 ступеня (n=40)	Анемія 2 ступеня (n=19)	Анемія 3 ступеня (n=10)
Еритроцити, × 10 <sup>12</sup> /л	3.71±0.02#	3.26±0.05#	2.51±0.12
Гемоглобін, г/л	101±0.87#	83.1±1.008#	57±2.55
КП, Од	0.82±0.003##	0.72±0.04##	0.69±0.01
Розчинний рецептор трансферину, мкг/мл	2.8±0.04#	4.1±0.12#	5.95±0.25
Сироваткове залізо, мкмоль/л	11.63±0.69#	8.61±0.4#	6.35±0.38
Коефіцієнт насичення трансферину, %	20.32±0.73#	17.95±0.72##	14.38±1.59

**Примітка:** # – p < 0,01 при співставленні з анемією 3 ступеня групи хворих на ХСН, ## – p < 0,05 при співставленні з анемією 3 ступеня групи хворих на ХСН.

Дослідження також було проведено згідно ступеня тяжкості анемії у пацієнтів на ХСН. У хворих на ХСН показники гемопоезу (Hb, еритроцити, КП) знижувались паралельно зростання тяжкості анемії. Результати порівняння показали, що у пацієнтів з середньо тяжким ступенем анемії на тлі ХСН рівні КНТ, сироваткового Fe вірогідно знижувались, сягали мінімуму у хворих з тяжким ступенем тяжкості анемії порівняно з пацієнтами, що мали легкий ступінь тяжкості. Що стосується концентрації ррТф, виявлено підвищення рівня досліджуваного показника у хворих пропорційно зростання тяжкості анемічного синдрому. Максимальні рівні ррТф спосте-

рігались у хворих з тяжким ступенем тяжкості анемії. Результати представлено у таблиці 2. Аналіз кореляційних зв'язків показав наявність зворотнього зв'язку між ррТф та рівнем Hb (r = - 0,23), сироватковим рівнем Fe (r = - 0,21), КНТ (r = - 0,17). Зростання концентрацій ррТф, з одного боку, вказує на підвищення активності еритропоезу у анемічних хворих на ХСН, що може розглядатись як спроба компенсаторної реакції для нормалізації рівнів Hb. Але наявність пропорційного підвищення рівнів досліджуваного показника у хворих з рівнем Hb, який невпинно знижується, описує присутність елементів феродефіциту. Дане припущення підтверджується віро-

гідним зниженням КНТ, що відображує знижену утилізацію Fe тканинами, у тому числі і червоним кістковим мозком, внаслідок недостатньо активного кругообігу Fe. Такі дані не суперечать результатам D. Silverberg, який стверджує про зниження КНТ у більшості хворих на ХСН. Таким чином, поєднання підвищеної активності еритропоезу за даними показника ррТф з низькою доставкою Fe, згідно рівнів КНТ, свідчить про формування залізодефіцитного, а значить, неефективного еритропоезу у хворих на ХСН, що може розглядатись як причина прогресування анемічного синдрому у даної когорти хворих.

#### Висновки:

1. Наявність анемії у хворих на ХСН характеризується спробою активації еритропоезу, що підтверджується високими рівнями ррТф.

2. Зростання ступеня тяжкості анемії, що розвинулася на тлі ХСН, асоціюється з формуванням неефективного еритропоезу внаслідок наявності феродефіциту.

Визначення показників ферокінезу у хворих на ХСН різного функціонального класу є перспективами подальших досліджень.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. **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.
2. **Кравчун П.Г.** Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / П.Г. Кравчун, П.И. Рыначак, Л.А. Лапшина // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2008. - № 2. – С. 117 – 121.
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. **Skikne B.S.** Circulating Transferrin Receptor Assay — Coming of Age / B.S. Skikne // Clinical Chemistry. – 1998. - Vol. 44, № 1. – P. 7-9.

5. **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.

6. **Iron Repletion in Heart Failure Patients / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.]** // Hypertension. – 2011. - №57. – P. 381-382.

**Біловол О.М., Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю., Мішина М.М.** Особливості еритропоезу у хворих на хронічну серцеву недостатність з анемічним синдромом // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 21-23.

Результати вивчення особливостей еритропоезу у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність з анемічним синдромом виявили поєднання підвищеної активності еритропоезу за даними показника розчинного рецептору трансферину з низькою доставкою заліза, згідно рівнів коефіцієнта насичення трансферину, що свідчить про формування залізодефіцитного, а значить, неефективного еритропоезу у досліджуваної когорти хворих.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, анемія, дефіцит заліза, розчинний рецептор трансферину.

**Беловол А.Н., Кравчун П.Г., Рындина Н.Г., Титова А.Ю., Мишина М.М.** Особенности эритропоеза у больных с хронической сердечной недостаточностью и анемическим синдромом // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 21-23.

Результаты изучения особенностей эритропоеза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемическим синдромом выявили сочетание повышенной активности эритропоеза по данным показателя растворимого рецептора трансферрина с низкой доставкой железа, согласно снижения уровня коэффициента насыщения трансферрина, что свидетельствует о формировании железодефицитного, а значит, неэффективного эритропоеза у исследуемой когорты больных.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, дефицит железа, растворимый рецептор трансферрина.

**Bilovol O.M., Kravchun P.G., Ryndina N.G., Tytova G.Yu., Mishina M.M.** Erythropoiesis features in patients with chronic heart failure and anemic syndrome // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 21-23.

Study erythropoiesis characteristics in patients with chronic heart failure and anemic syndrome showed combination of increased erythropoiesis activity according to the soluble transferrin receptor level with low iron delivery described by transferrin saturation, which indicates the formation of iron deficiency, and therefore ineffective erythropoiesis in the study cohort of patients.

**Key words:** chronic heart failure, anemia, iron deficiency, soluble transferrin receptor.

Надійшла 23.08.2012 р.  
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак