

ПОКАЗНИКИ ФЕРОКІНЕЗУ ЯК ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ, ПОЄДНАНУ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК, ТА ЇХ ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

©Н. Г. Риндіна, П. Г. Кравчун, М. М. Мішина

Харківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Найбільш валідними маркерами прогнозу якості життя анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок є швидкість клубочкової фільтрації, залізо сироватки, феритин та коефіцієнт насичення трансферину. Призначення комбінації препарату заліза (III) та епоетину β на тлі стандартної терапії хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок призводить до нормалізації коефіцієнта насичення трансферину та рівня розчинного рецептора трансферину, що свідчить про зростання активності еритропоезу в умовах адекватної кількості функціонуючого заліза, результатом чого є підвищення гемоглобіну та поліпшення якості життя хворих з кардіоренальною патологією, переважно за рахунок параметрів фізичної активності.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: анемія, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, якість життя, обмін заліза, терапевтична корекція.

Вступ. Ниркова дисфункція та анемія за даними великих досліджень розглядаються як найчастіші супутники хронічної серцевої недостатності (ХСН), які визначають несприятливий прогноз цієї когорти хворих [1, 2]. Наявність взаємозв'язку між ХСН, хронічною хворобою нирок (ХХН) та анемією дало змогу говорити про синдром кардіоренальної анемії. Виникнення анемії на тлі ХСН та ХХН пов'язують з порушеннями обміну заліза (Fe) внаслідок високої імунологічної активності, ішемічної дисфункції червоного кісткового мозку і зниження продукції еритропоетину (ЕПО) [3, 4]. Призначення терапевтичних заходів з метою нормалізації рівня гемоглобіну (Hb) є доцільним для даної категорії хворих. Складнощі у лікуванні пацієнтів з коморбідною патологією багато в чому обумовлені великою кількістю препаратів, які повинен приймати хворий, що обумовлює низький комплайєнс і як результат подальше погіршення клінічного стану. Дискусійним залишається ефективність пероральних препаратів Fe (III) у поєднанні з епоетином β , а також прогностичне значення показників метаболізму Fe щодо якості життя (ЯЖ) хворих даної категорії.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і є фрагментом 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).

Мета роботи – оцінка динаміки показників ферокінезу на підставі вивчення рівня Fe сироватки, коефіцієнта насичення трансферину (КНТ), феритину, розчинного рецептора трансферину (ррТф) та параметрів ЯЖ під впливом комбінації

препарату Fe (III) та епоетину β на тлі стандартної терапії, а також визначення маркерів прогнозу щодо ЯЖ хворих.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 30 хворих на ХСН II–IV функціонального класу (ФК) внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) та ХХН III стадії, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 27 (середній вік $71,42 \pm 8,66$ років). У всіх хворих на ХСН і ХХН виявлена анемія. Рівень Hb коливався в межах $86\text{--}92$ г/л. З дослідження були виключені хворі з гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарда, патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами. ФК ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), всім хворим проводили тест з 6-хвилинною ходьбою. Наявність і стадії ХХН визначали за класифікацією, запропонованою експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ. Діагноз анемії встановлювали згідно з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989). Для оцінки ЯЖ використовували Мінесотський опитувальник ЯЖ хворих з ХСН «Living with Heart Failure Questionnaire» (MLHFQ). Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за формулою Cockcroft-Gault. Імуноферментним методом визначали концентрацію ррТф (набор «Растворимый рецептор трансферина – ИФА - БЕСТ», «Вектор-Бест», Росія), феритину за допомогою («Ferritin ELISA», DAL, USA). Концентрацію Fe визначали колориметричним методом («Liquick Cor-FERRUM», Cormau, Польща). КНТ, визначений як співвідношення рівня сироваткового Fe до рівня загальної залізов'язувальної здатності сироватки, менше 20 % розцінювали як критерій залізодефіциту. Терапія ХСН та ХХН проводилася

відповідно до стандартів лікування [2, 5]. З метою корекції АС за наявності залізодефіциту хворі приймали препарат Fe (III) гідроксид полімальтозний комплекс перорально по 100 мг 1–2 рази на добу (Мальтофер, «Vifor», Швейцарія) [2, 5]. При відсутності позитивної динаміки рівня Hb протягом 3–4 тижнів за умови зникнення ознак феродефіциту призначався епоетин β (Рекормон, «Roche», Швейцарія) п/ш по 2000 МО 1 раз на 3 дні (3-5 ін'єкцій), потім по 2000 МО 1 раз на 7 днів. Цільовий рівень Hb був у межах 110–120 г/л [2, 5]. Період спостереження складав 4 місяці. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакета програм STATISTICA версія 6.1. Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Для виявлення прогностичних маркерів використовували регресійний аналіз.

Результати й обговорення. У результаті корекції АС спостерігали достовірне підвищення рівня Hb, збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби, зменшення сумарного ФК ХСН. Спостерігається вірогідне поліпшення параметрів ЯЖ в основному за рахунок фізичної сфери. При вивченні параметрів, що характеризують емоційну сферу, простежується тенденція до зменшення даного показника, що відображає поліпшення емоційного стану пацієнтів на тлі корекції АС. Вивчення показників обміну Fe показало позитивну динаміку, що проявлялося достовірним збільшенням рівня сироваткового Fe і ррТф, нормалізацією КНТ ($p < 0,05$). Виявлено вірогідне зниження рівня феритину, при цьому рівень даного показника, що відображає стан депонованого фонду Fe, залишався в межах норми. Знайдено тенденцію до зростання рівня ШКФ в динаміці лікування, проте відмінності були невірогідними ($p \geq 0,05$). Результати представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Показники якості життя та метаболізму заліза в динаміці лікування у хворих з анемією на тлі хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу та хронічної хвороби нирок ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти на ХСН та ХХН з анемією (n=30)	
	до лікування	після лікування
Гемоглобін, г/л	90,07±0,45**	110,40±1,25
Сироваткове залізо, мкмоль/л	7,31±0,25**	19,56±0,72
Коефіцієнт насичення трансферину, %	14,45±0,76**	21,54±1,08
Феритин, нг/мл	193,72±11,31*	161,49±8,40
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	50,65±2,38	53,23±2,26
Розчинний рецептор трансферину, мкг/мл	0,86±0,13**	1,94±0,12
Сумарний ФК ХСН	3,08±0,11*	2,64±0,49
Тест 6-хвилинної ходьби, м	176,27±8,36**	327,27±5,28
Якість життя за MLHFQ, бали	63,47±1,57**	37±0,48
Фізична сфера за MLHFQ, бали	26,7±0,54**	17,45±0,43
Емоційна сфера за MLHFQ, бали	16,83±0,37	15,77±0,22

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні показників до та після лікування; ** – $p < 0,0001$ при порівнянні показників до та після лікування

На сучасному етапі не викликає сумніву той факт, що ізольовані ХСН та ХХН, а також за наявності АС супроводжуються високою активністю маркерів імунзапалення, переважно за рахунок прозапальної ланки [1, 6]. Високі рівні інтерлейкіну ІЛ-6, ІЛ-1β тягнуть за собою розвиток блоку Fe, що супроводжується неможливістю виходу Fe в кровоносне русло для забезпечення адекватного рівня еритропоетичної активності кісткового мозку [6, 7]. Отримані в ході дослідження дані про зниження рівня феритину свідчать про включення резервованого Fe у ферокінетичні процеси з метою формування доступного функціонуючого фонду. Привертає увагу достовірне збільшення рівня ррТф, що свідчить про наростання активності еритропоезу. Отримані дані за умови нормалізації КНТ, що відображає наявність достатніх ресурсів функціонуючого Fe, вказують на формування ефективно-

го еритропоезу у пацієнтів з ХСН і ХХН в динаміці лікування, що приводило до нормалізації рівня Hb, нівелювання симптомів АС.

Для виявлення факторів, які незалежним чином впливають на ЯЖ у анемічних пацієнтів з ХСН і ХХН, був проведений регресійний аналіз. Найбільш валідними прогностичними факторами були наступні діагностичні параметри: ШКФ ($\beta = -0,763$, $p = 0,00001$), сироваткове Fe ($\beta = -0,609$, $p = 0,0001$), феритин ($\beta = -0,604$, $p = 0,0001$), рівень КНТ ($\beta = -0,49$, $p = 0,0012$). Деяко меншою прогностичною силою володіє рівень Hb ($\beta = -0,352$, $p = 0,018$). Предиктори прогнозу ЯЖ з відповідними коефіцієнтами наведені у формулі:

$$y = 149,1695 - 0,9719 \cdot x_1 - 1,2940 \cdot x_2 + 0,0078 \cdot x_3 - 0,5610 \cdot x_4 - 0,1081 \cdot x_5,$$

де у – якість життя хворих, бали, x_1 – сироваткове залізо, мкмоль/л, x_2 – КНТ, %, x_3 – феритин,

нг/мл, x_4 – гемоглобін, г/л, x_5 – рівень ШКФ, мл/хв/1,73 м².

Коефіцієнти та константи рівняння відображають лінійну регресійну множину відповідних показників, що мають вплив на ЯЖ у хворих з анемією, яка розвинулася на тлі ХСН ішемічного генезу та ХХН. Зазначене рівняння дозволяє за відомими значеннями предикторів (рівень Hb, Fe сироватки, КНТ, феритину, ШКФ) прогнозувати рівень ЯЖ пацієнтів за наявності коморбідної патології.

За результатами нашого дослідження, яке не суперечить даним світової літератури, наявність анемії, що розвинулася на тлі ХСН ішемічного генезу та ХХН, характеризується поєднанням ознак відносного або абсолютного залізодефіциту внаслідок високої активності маркерів імунзапалення [8]. На сучасному етапі не тільки анемія, а й дефіцит Fe розглядається як маркер несприятливого перебігу ХСН та ХХН [1, 3, 6]. Корекція елементів дефіциту Fe з використанням комбінації епоетину β і препаратів Fe (III) на тлі стандартної терапії приводить не лише до нормалізації клініко-лабораторних показників, а й соціальної активності, результатом чого є підвищення прихильності до ліку-

вання та мобілізація внутрішніх резервів, спрямованих на подолання хвороби.

Висновки: 1. Застосування комбінації епоетину β і препаратів Fe (III) на тлі стандартної терапії супроводжувалося нормалізацією сироваткового Fe, КНТ, приводило до поліпшення ЯЖ пацієнтів за рахунок параметрів фізичної активності, що проявлялося в збільшенні дистанції 6-хвилинної ходьби, зменшенням сумарного ФК ХСН.

2. Корекція АС приводила до збільшення концентрації ррТф у сироватці крові, яке відображає зростання активності еритропоезу. Нормалізація КНТ, яка свідчить про достатній фонд доступного для еритропоезу Fe, паралельно зростання рівня ррТф асоціюється з формуванням ефективного еритропоезу і адекватним наростанням рівня Hb у пацієнтів на ХСН і ХХН.

3. Найбільш валідними прогностичними факторами, які впливають на ЯЖ у хворих з анемією, яка розвинулася на тлі ХХН та ХСН, є рівні ШКФ, Fe сироватки, КНТ та феритину.

Перспективами подальших досліджень є вивчення морфофункціонального стану міокарда у хворих з кардіоренальною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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.

2. 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.

3. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches / D. J. van Veldhuisen, S. D. Anker, P. Ponikowski [et al.] // Cardiology. – 2011. – Vol. 8, № 9. – P. 485–493.

4. 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 [та ін.] // Укр.

журнал клініч. та лабораторної медицини. – 2012. – Т.7, № 4. – С. 65–68.

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // Kidney inter. – 2012. – № 2. – P. 279–335.

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

7. Динаміка гепсидину та інтерлейкіну-6 у хворих на хронічну серцеву недостатність з анемією різного ступеня тяжкості / Н. Г. Риндіна, П. Г. Кравчун, Г. Ю. Титова [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 2 (17). – С. 118–120.

8. Характер дефіциту заліза с анемією різної ступеня тяжкості, розвившеюся на фоні хронічної серцевої недостатності / А. Н. Беловол, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 2 (77). – С. 5–7.

INDICATORS OF FERROKINESIS AS PROGNOSTIC MARKERS OF QUALITY OF LIFE IN ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE COMBINED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND THEIR DYNAMICS UNDER THE INFLUENCE OF THERAPEUTIC CORRECTION

©N. H. Ryndina, P. H. Kravchun, M. M. Mishyna

Kharkiv National Medical University

SUMMARY. The most valid prognostic markers of quality of life in anemic patients with chronic heart failure and chronic kidney disease is glomerular filtration rate, serum iron, ferritin and transferrin saturation ratio. Appointment of drug combination of iron (III) and epoietin β on a background of standard therapy of chronic heart failure and chronic kidney disease leads to normalization of transferrin saturation ratio and soluble transferrin receptor level, indicating that the increased activity of erythropoiesis in presents of adequate functioning iron, results in increase hemoglobin level and quality of life in patients with cardiorenal pathology, mainly due to the parameters of physical activity.

KEY WORDS: anemia, chronic heart failure, chronic kidney disease, quality of life, iron metabolism, therapeutic correction.