

## ARTERIAL HYPERTENSION AND LEPTIN

*O.M. Radchenko, Z.M. Kit, L.M. Radchenko*

**Abstract.** Pathogenic role of leptin under condition of arterial hypertension is not clearly established. It is conditioned by a leptin-dependent mechanism of hypersympaticotonia and its role in insulin-resistance development. An examination of 136 patients with hypertension revealed significant fluctuation of leptin rate; which requires a further investigation. According to correlation analysis, leptin rate and leptin-resistance are connected with lipid parameters. Leptin-resistance was determined in 72,7 % of hypertensive patients. It was connected with body mass index, arterial pressure and is more common among women.

**Key words:** arterial hypertension, leptin, leptin-resista

National Medical University named after Danylo Halytsky (Lviv)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 117-120

Надійшла до редакції 25.09.2013 року

© О.М. Радченко, З.М. Кіт, Л.М. Радченко, 2013

УДК 616.12-008.46-036.12:616.61-002.2:616.155.194:616.017.1

*Н.Г. Риндіна*

**ОСОБЛИВОСТІ ЕРИТРОПОЕЗУ, ІМУНОЗАПАЛЕННЯ І ГЕОМЕТРІЇ  
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ  
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АБО  
ВІДСУТНОСТІ СУПУТНОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Обстежено 210 анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність з анемією за наявності або відсутності хронічної хвороби нирок. В осіб обох груп виявлено функціональний залізодефіцит. Наявність анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок асоціювалась із падінням еритропоетичної активності. У пацієнтів даної категорії концентрична і ексцентрична гіпертрофія траплялась майже з однаковою частотою. Формування анемії в осіб

з ізольованою хронічною серцевою недостатністю пов'язано з еритропоетинрезистентністю і неефективним еритропоезом внаслідок залізодефіциту. Серед них переважали особи з концентричною гіпертрофією.

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

**Вступ.** Анемія спостерігається в одній третині хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) [7]. Згідно з результатами досліджень розповсюдженість ниркової дисфункції достатньо висока у хворих на ХСН, тяжкість хронічної хвороби нирок (ХХН) корелює з тяжкістю ХСН [6]. Анемія, асоційована з ХХН, є незалежним фактором ризику смерті впродовж одного року серед пацієнтів із ХСН. ХХН та анемія збільшують ризик смерті та число госпіталізацій у хворих на ХСН. Анемія у хворих на ХХН має великий вплив на прогресування гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), яка здатна підвищувати летальність у чотири рази [9]. Механізми розвитку анемічного синдрому (АС) на тлі кардіоренальної патології досить багатогранні. Певна роль відводиться порушенням синтезу еритропоетину (ЕПО), наявності високої імунзапальної активності, що спричиняє зміни в роботі центрального регулятора метаболізму заліза (Fe) – гепсидину [5, 8]. Дискутабельним залишається характер

зв'язків між параметрами еритропоезу і геометрією ЛШ у пацієнтів даної когорти.

**Мета дослідження.** Проаналізувати наявність та характер зв'язків між показниками еритропоезу (на підставі визначення Нв, ферокінетичних параметрів – коефіцієнта насичення трансферину (КНТ), трансферину (Тф), феритину, розчинного рецептора трансферину (ppТф) як маркера активності еритропоезу, а також ЕПО), функціональним станом нирок (за даними швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбуміну сечі), маркерами імунзапалення (інтерлейкін(ІЛ)-6, ІЛ-10) і морфофункціональними параметрами міокарда (індекс маси міокарда (ІММЛШ), відносна товщина стінок (ВТСЛШ), фракція викиду (ФВ)) у пацієнтів з АС на тлі ХСН залежно від наявності або відсутності супутньої ХХН.

**Матеріал і методи.** Обстежено 210 хворих на ХСН II-IV ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Харківської міської клі-

© Н.Г. Риндіна, 2013

нічної лікарні №27 (середній вік – 71,42±8,66 року). До 1-ї групи увійшли 100 анемічних хворих на ХСН із діагностованою ХХН, до 2-ї – 88 осіб з анемією на тлі ХСН без ознак ХХН. Групу зіставлення склали 22 хворих на ХСН без АС та ХХН. Із дослідження виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, захворювання, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами. ФК ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). 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 з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989). Причини ХХН були такі: хронічний пієлонефрит – у 60 осіб, діабетична нефропатія – у 40 пацієнтів. Всім пацієнтам виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. ШКФ розраховували за формулою Cockcroft-Gault. Імуноферментним методом визначали концентрацію ІЛ-6, ІЛ-10 (набори «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ», «Вектор-Бест», Росія), ррТф («Растворимый рецептор трансферрина – ИФА - БЕСТ», «Вектор-Бест», Росія), гепсидину («Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols» (Peninsula Laboratories, LLC, США), ЕПО («Peptide Enzyme Immunoassay (EIA-3646)», DRG, США), феритин («Ferritin ELISA», DAI, США), Тф («TRANSFERRIN», DIALAB, Австрія), альбуміну сечі («Альбумін-ИФА», ТОВ «Гранум», Україна). Наявність альбуміну сечі в діапазоні 20 – 200 мг/л вважали критерієм мікроальбумінурії (МАУ). У всіх пацієнтів 1-ї групи діагностовано МАУ, в осіб 2-ї групи і групи зіставлення – нормаальбумінурію. КНТ, визначений як співвідношення рівня сироваткового Fe до рівня загальної залізов'язувальної здатності сироватки, менше 20% розцінювали як критерій залізодефіциту [10]. ЕхоКГ проводили за допомогою апарата УЗД «Радмір» T1228A (Україна). ІМЛШ визначали як співвідношення маси міокарда (ІМЛШ) до росту пацієнта. ВТС - як співвідношення суми товщини задньої стінки і товщини міжшлуночкової перегородки до кінцево-діастолічного розміру. Використана класифікація типів геометрії ЛШ за A. Ganau. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакетів програм BIostat версія 4.03 і STATISTICA версія 6.1. Дані представлено у вигляді середніх величин і похибки середнього. Різниці між групами вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У 1-й групі переважали пацієнти з концентричною гіпертрофією (КГЛШ) (70,8 %), ексцентричною гіпертрофією (ЕГЛШ) мали 24,2 % пацієнтів, концентричне ремоделювання (КРЛШ – 5,1 %). Цю

стосується пацієнтів 2-ї групи, КГЛШ виявлена у 56,2 % осіб, привертає увагу зростання відсотка осіб з ЕГЛШ (40,4 %), 3,4 % – мали КРЛШ. Отже наявність АС у пацієнтів обох груп характеризується наявністю ГЛШ. В осіб 1-ї та 2-ї груп спостерігається зниження ФВ при порівнянні з групою зіставлення (ФВ у 1-й групі – 52,24±1,12 %, у групі зіставлення – 59,4±1,42 %,  $p=0,01$ ; ФВ у 2-й групі – 53,96±1,01 %, у групі зіставлення – 59,4±1,42 %,  $p=0,02$ ). Зниження ФВ може бути пов'язано з формуванням ексцентричного типу ремоделювання, який сприяє дилатації порожнини ЛШ і набуттям гемодинамічно не вигідної форми, що супроводжується змінами систолічної функції серця. Аналіз показників ферокінезу виявив ознаки феродефіциту в переважній більшості осіб 1-ї і 2-ї груп (97,2 і 98,8 % відповідно), що детально описано нами в попередній роботі [3].

З метою вивчення зв'язків між досліджуваними показниками використано кореляційний аналіз. Характер зв'язків у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп має деякі відмінності. В осіб 1-ї групи виявлено прямі зв'язки між ШКФ і Hb ( $r=0,31$ ), ШКФ і Тф ( $r=0,39$ ), ШКФ і ррТф ( $r=0,58$ ), ШКФ і ІЛ-10 ( $r=0,48$ ), ШКФ і ЕПО ( $r=0,70$ ) та негативні зв'язки між ШКФ і ІЛ-6 ( $r=-0,31$ ), ШКФ і гепсидином ( $r=-0,45$ ). Виявлено позитивний зв'язок між рівнем ЕПО і ррТф ( $r=0,54$ ). Тобто зростання ниркової дисфункції супроводжується високою активністю прозапального ІЛ-6, зниженням протизапального ІЛ-10, зростанням рівня центрального регулятора метаболізму Fe гепсидину, порушенням діяльності транспортного фонду Fe, зниженням синтезу ЕПО і, як наслідок падіння еритропоетичної активності червоного кісткового мозку (за даними ррТф), формуванням анемії. Наявність зворотного зв'язку між гепсидином і ІЛ-6 ( $r=-0,54$ ) свідчить про цитокініндуковану активність гепсидину, у результаті чого відбувається функціональний дефіцит Fe ( $r=-0,29$  між КНТ і гепсидином) із блокуванням Fe у депо ( $r=0,36$  між феритином і гепсидином  $r=0,36$ ) і розвиток анемії ( $r=-0,28$  між гепсидином і Hb). Крім того, прозапальний ІЛ-6 може мати неопосередкований вплив на формування відносного залізодефіциту, про що стверджує негативний зв'язок між ІЛ-6 і КНТ ( $r=-0,27$ ). Наявність дисбалансу в системі цитокінів із надмірно зростаючою активністю прозапального ІЛ-6 та виснаженням протизапального ІЛ-10 ( $r=-0,59$  між ІЛ-6 та ІЛ-10), сприяє збою в роботі транспортного фонду Fe ( $r=-0,86$  між Тф і ІЛ-6,  $r=0,47$  Тф і ІЛ-10). Також маркери імунозапалення мають вплив на активність еритропоезу ( $r=-0,83$  між ІЛ-10 і ррТф,  $r=0,52$  між ІЛ-6 і ррТф), зростання МАУ ( $r=0,32$  між МАУ та ІЛ-6,  $r=-0,47$  між МАУ та ІЛ-10). В осіб 1-ї групи спостерігається парадоксальна реакція на зниження рівня Hb у вигляді зниження еритропоетичної активності ( $r=0,21$  між ррТф і Hb), а також зниження ЕПО ( $r=0,25$  між ЕПО і Hb), що свідчить про втрату адекватної компенсаторної реакції, спрямованої на нормалізацію

показника Hb, яка спостерігається у здорових осіб. Отримані зв'язки між МАУ і ррТф ( $r=-0,21$ ), МАУ і Тф ( $r=-0,23$ ), МАУ і ЕПО ( $r=-0,27$ ) можуть свідчити про втрату вищезазначених параметрів у складі пулу білків за наявності МАУ. Такі результати узгоджуються з даними інших дослідників [11]. Виявлено прямі зв'язки між рівнем Hb і ВТСЛШ ( $r=0,35$ ), Hb і ФВ ЛШ ( $r=0,28$ ) і негативний зв'язок між рівнем Hb і ІММЛШ ( $r=-0,34$ ), що, мабуть, зумовлено розвитком ЕГЛШ із дилатацією порожнини ЛШ. Аналіз зв'язків підтверджує наше припущення, що зниження ФВ зумовлено розвитком гемодинамічно невігідного типу ремоделювання – ЕГЛШ. Адже майже в половині осіб 1-ї групи виявлено саме цей тип геометрії ЛШ, що вказує на негативний вплив існування АС у пацієнтів із кардіоренальною патологією на морфофункціональні параметри міокарда. Отримані результати не суперечать даним інших авторів [1].

У пацієнтів 2-ї групи найбільшу кількість зв'язків мав ФК ХСН. Виявлено прямі зв'язки між сумарним ФК і ІЛ-6 ( $r=0,34$ ), сумарним ФК і ІЛ-10 ( $r=0,39$ ), сумарним ФК і рівнем гепсидину ( $r=0,32$ ), сумарним ФК і ррТф ( $r=0,36$ ), сумарним ФК і феритином ( $r=0,25$ ) та зворотні зв'язки між сумарним ФК і показником Hb ( $r=-0,35$ ), сумарним ФК і ШКФ ( $r=-0,23$ ), сумарним ФК і КНТ ( $r=-0,57$ ). Тобто, наростання проявів серцевої декомпенсації супроводжується високою активністю як прозапального ІЛ-6, так і протизапального ІЛ-10, що свідчить про спробу збалансованої співпраці протилежних цитокінових ланок з метою нівелювання надмірної протизапальної активності ( $r=0,86$  між ІЛ-6 та ІЛ-10). Збільшення ФК ХСН асоціюється із зниженням ниркової функції, формуванням анемії внаслідок відносного залізодефіциту ( $r=-0,57$  між сумарним ФК і КНТ) як результат опосередкованої цитокінами високої активності гепсидину ( $r=0,88$  між гепсидином і ІЛ-6,  $r=0,87$  між гепсидином і ІЛ-10) за умов достатнього резервованого фонду Fe ( $r=0,41$  між гепсидином і феритином) і недостатньої кількості функціонуючого Fe ( $r=-0,29$  між гепсидином і КНТ). Отримані результати узгоджуються з даними світової медичної літератури. Ефекти гепсидину, пов'язані з діяльністю функціонуючого фонду Fe, у хворих на ХСН описано в роботі Д.А. Напалкова [2]. ІЛ-6 самостійно має відношення до порушень обміну Fe ( $r=-0,28$  між ІЛ-6 та КНТ). Виявлений прямий зв'язок між сумарним ФК і ррТф, з одного боку, свідчить про активацію еритропоезу, з іншого боку, наявність відносного дефіциту Fe внаслідок блоку феритину в макрофагах ( $r=0,25$  між сумарним ФК і феритином) вказує на неефективний залізодефіцитний еритропоез. Такі результати підтверджуються наявністю прямого зв'язку між ЕПО і сумарним ФК ( $r=0,38$ ), ЕПО і ррТф ( $r=0,80$ ) і негативними зв'язками між ЕПО і ШКФ ( $r=-0,23$ ), ЕПО і КНТ ( $r=-0,31$ ), ЕПО і Тф ( $r=-0,69$ ). Тобто, незважаючи на зростання ЕПО, у пацієнтів 2-ї групи хоча і відбувається зростання еритропоетичної активно-

сті, проте спостерігається низьке надходження функціонуючого Fe також внаслідок порушення діяльності транспортного фонду Fe. Зростання концентрації ЕПО паралельно ФК ХСН і нирковій дисфункції за умов відсутнього зв'язку між низьким рівнем Hb і ЕПО може розглядатись як прояв еритропоетинрезистентності, певну роль в якій відіграють маркери імунозапалення ( $r=0,76$  між ЕПО і ІЛ-6,  $r=0,84$  ЕПО і ІЛ-10,  $r=0,83$  ЕПО і гепсидином). Зворотний зв'язок між ІММЛШ і Hb ( $r=-0,55$ ), між ВТСЛШ і Hb ( $r=-0,35$ ) вказує на процеси, пов'язані з КГЛШ, виявленої в більшості осіб 2-ї групи. Отримані результати не суперечать даним С.О. Шейко [4]. Розвиток саме КГЛШ у досліджуваної групи осіб може бути пов'язаний із прямими ефектами ЕПО на міокардіоцити, про що свідчить отриманий прямий зв'язок між ЕПО і ІММЛШ ( $r=0,32$ ). Проведене дослідження показало наявність різниць в осіб з АС на тлі ХСН з ХХН та без неї стосовно як морфофункціональних змін міокарда ЛШ, так і патогенетичних ланок розвитку АС.

### Висновки

1. Розвиток анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність за наявності хронічної хвороби нирок характеризується падінням еритропоетичної активності внаслідок низького рівня еритропоетину і функціонального дефіциту заліза, що пов'язано з впливом прозапальної цитокінової ланки на активність гепсидину, результатом чого є порушення діяльності транспортного фонду заліза, блоку депонованого заліза. Наявність мікроальбумінурії може розглядатися чинником розвитку анемічного синдрому в досліджуваній категорії хворих внаслідок втрати еритропоетину, трансферину, розчинного рецептора трансферину в складі пулу білків.

2. Наявність анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність без хронічної хвороби нирок характеризується неефективним еритропоезом внаслідок функціонального дефіциту заліза з достатнім рівнем депонованого заліза, порушенням транспорту заліза і недостатньою кількістю функціонуючого заліза, що пов'язано з надмірною активністю цитокініндукованого гепсидину та еритропоетинрезистентністю.

3. В анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність без хронічної хвороби нирок переважали пацієнти з концентричною гіпертрофією лівого шлуночка (70,8 %), ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка мали 24,2 % осіб, концентричне ремоделювання лівого шлуночка – 5,1 %. Майже половина осіб з анемією на тлі хронічної серцевої недостатності і супутньою хронічною хворобою нирок мали ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка (40,4 %), концентричну гіпертрофію лівого шлуночка виявлено у 56,2 %, концентричне ремоделювання лівого шлуночка – у 3,4 % осіб.

**Перспективи подальших досліджень.** Оцінка змін морфофункціонального стану міокарда під впливом стандартної терапії в осіб з анемією

на тлі хронічної серцевої недостатності за наявності або відсутності хронічної хвороби нирок.

### Література

1. Лесовой В.Н. Эволюция гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с диабетической нефропатией на перитонеальном диализе / В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, М.Я. Дубовик // Клін. та експерим. мед. – 2013. – № 2 (100). – С. 171-174.
2. Особенности обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д.А. Напалков, А.С. Панферов, Е.Н. Головенко [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 6. – С. 65-68.
3. Характер дефицита железа с анемией различной степени тяжести, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности / А.Н. Беловол, П.Г. Кравчун, Н.Г. Рындина [и др.] // Запорож. мед. ж.. – 2013. – № 2 (77). – С. 5-7.
4. Шейко С.О. Особенности систолической функции левого желудочка у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью та проявами анемічного синдрому / С.О. Шейко // Мед. перспективи. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 4-8.
5. 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.
6. Cardio-renal anemia syndrome / G. Efstratiadis, D. Konstantinou, I. Chytas [et al.] // Hippokratia. – 2008. – № 12. – P. 11-16.
7. 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.] // Eur. J. of Heart Failure. – 2012. – № 14. – P. 803-869.
8. Iron Repletion in Heart Failure Patients / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.] // Hypertension. – 2011. – № 57. – P. 381-382.
9. 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.
10. Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // Eur. J. of Heart Failure. – 2010. – № 12. – P. 104-105.
11. von Haehling S. Cardio-renal anemia syndrome / S. von Haehling, S. D. Anker // Contrib. Nephrol. – 2011. – № 171. – P. 266-273.

## ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОПОЭЗА, ИММУНОВОСПАЛЕНИЯ И ГЕОМЕТРИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*Н.Г. Рындина*

**Резюме.** Обследовано 210 анемичных больных с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности при наличии или отсутствии хронической болезни почек. У больных обеих групп выявлен функциональный железододефицит. Наличие анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек ассоциировалось с падением эритропоэтической активности. У больных данной категории концентрическая и эксцентрическая гипертрофия встречались почти с одинаковой частотой. Формирование анемии у больных с изолированной хронической сердечной недостаточностью связано с эритропоэтинрезистентностью и неэффективным эритропоэзом. Среди них преобладали лица с концентрической гипертрофией.

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

## FEATURES OF ERYTHROPOIESIS, IMMUNE INFLAMMATION AND GEOMETRY OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ANEMIA AGAINST A BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON PRESENCE OR ABSENCE OF CONCOMITANT CHRONIC KIDNEY DISEASE

*N.H. Ryndina*

**Abstract.** The study involved 210 anemic patients with chronic heart failure and chronic kidney disease or without the latter. Functional iron deficiency was found in patients of both groups. The presence of anemia in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease was associated with falling erythropoietic activity. Patients in this category had concentric and eccentric hypertrophy with almost equal frequency. Formation of anemia in patients with isolated chronic heart failure was associated with erythropoietin resistance and ineffective erythropoiesis. Concentric hypertrophy was dominant among the patients of this cohort.

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

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 120-123

Надійшла до редакції 28.08.2013 року