

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ОТКЛОНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ЭРИТРОПОЭТИНА У АНЕМИЧНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ФОКУС НА ДИАБЕТИЧЕСКУЮ НЕФРОПАТИЮ¹

Кравчун П. Г., Рындина Н. Г., Бабаджан В. Д., Паштиани Р. В., Литвиненко Е. Ю.

*Харьковский национальный медицинский университет
nryndina81@gmail.com*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сочетается с сахарным диабетом (СД) 2 типа у 33 % больных, что обусловлено синтропичностью патогенетических механизмов данных нозологических форм [1]. При СД 2 типа ХСН в 2–3 раза превышает таковую у лиц без СД [2]. Ассоциация этих двух патологий существенно отягощает течение каждой из них. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что на момент установления диагноза СД 2 типа у большинства пациентов уже имеются выраженные поражения сердечно-сосудистой системы. По результатам российского исследования ЭПОХА, наличие ХСН — существенный предиктор развития в дальнейшем СД. В общей популяции распространенность СД составляет 2,9 %, а у больных с ХСН III–IV функционального класса (ФК) — 15,8 %.

Характерным осложнением СД 2 типа является нефропатия. В индустриально раз-

витых странах диабетическая нефропатия (ДН) стала ведущей причиной терминальной стадии хронической болезни почек [3–5]. Сахарный диабет 2 типа является одной из главных причин почечной анемии [6]. При ДН анемия развивается раньше и протекает тяжелее, чем у больных с заболеваниями почек другой природы. По данным эпидемиологического исследования NHANES III, частота анемии у больных с хронической болезнью почек III–IV стадий и СД была в 2 раза выше, чем у больных, не страдающих СД с сопоставимым нарушением функции почек [7]. Анемия является независимым прогностическим фактором риска смерти, связана с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [8]. Порочный круг патофизиологических взаимосвязей между повреждением почек, анемией и ХСН получило название «кардиоренального анемического синдрома» [9]. По результатам D. Silverberg et al. [10], у 80 % больных, стра-

¹Работа является фрагментом НИР кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины «Нейрогуморальные эффекты в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с дисфункцией почек и анемичным синдромом» (государственный регистрационный № 0111U001395).

Исследование финансировалось за собственные средства авторов статьи.

Авторы гарантируют коллективную ответственность за все, что опубликовано в статье.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при выполнении работы и написании статьи.

даючих хронической почечной недостаточностью и анемией, диагностирована ХСН, из них 50 % болели СД 2 типа.

Этиологические факторы, лежащие в основе снижения уровня гемоглобина у больных ХСН и хронической болезнью почек, многофакторны. Важное место отводится токсическому действию провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушениям деятельности фондов железа (Fe) [10, 11]. Наличие дефицита Fe рассматривается как индикатор неблагоприятного течения ХСН при наличии или отсутствии анемии. У пациентов с анемией на фоне ХСН и ДН определяются элементы железодефицита на фоне до-

статочного резервированного фонда Fe, что детально описано в наших предыдущих исследованиях [12, 13]. Дискутабельным остается вопрос наличия и характера нарушений метаболизма Fe и эритропоэтина (ЭПО) у больных с анемией на фоне ХСН и диабетическим или недиабетическим поражением почек.

Целью данного исследования было выяснение степени отклонения параметров метаболизма железа у анемичных больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия диабетической нефропатии или хронического пиелонефрита (ХП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 158 больных с ХСН II-IV ФК вследствие ишемической болезни сердца, которые находились на лечении в кардиологическом отделении Харьковской городской клинической больницы № 27. Средний возраст больных — $71,42 \pm 8,66$ лет.

В группу 1 вошел 41 анемичный больной с ХСН, у которого диагностирована ДН; в группу 2 — 59 анемичных больных с ХСН и ХП. Группу сравнения составляли 58 больных ХСН без анемии и хронической болезни почек.

В исследование не включались больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, а также заболеваниями, которые могли бы стать причиной анемии: патологией желудочно-кишечного тракта, онкологическими заболеваниями, диагностированными накануне или во время госпитализации кровотечениями.

Функциональный класс ХСН устанавливали по классификации NYHA. Диагноз анемии устанавливали согласно критериям Медицинского комитета стандартов гематологии (ICSH, 1989): концентрация гемоглобина в венозной крови < 120 г/л для женщин и < 130 г/л для мужчин.

Всем больным выполнены клинический и биохимический анализы крови, проведены инструментальные исследования: электрокардиография, эхокардиография в доплер-режиме, ультразвуковое исследование печени и почек, фиброгастродуоденоскопия

в случае необходимости. Функцию почек оценивали на основании скорости клубочковой фильтрации, которую рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault.

Концентрация гемоглобина измерялась колориметрическим методом. Иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора реагентов «Transferrin» (DIALAB, Австрия) определяли концентрацию трансферрина (Тф). Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ) определяли как соотношение уровня сывороточного Fe к уровню Тф.

Концентрацию ферритина определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Ferritin ELISA» (DAI, США). Индекс Тф/log ферритина рассчитывали как соотношение уровня растворимого рецептора трансферрина к логарифму ферритина [14]. Значения этого индекса $> 1,7$ рассматривается как маркер абсолютного железодефицита [14].

Концентрацию эритропоэтина определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Peptide Enzyme Immunoassay (EIA-3646)» (DRG, США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica, версия 8.0. Данные представлены в виде средних арифметических значений и статистической ошибки средних арифметических ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Оценку различий между группами при распределении, близком

к нормальному, проводили параметричеськими методами с помощью критерия F Фишера. Наличие взаимосвязей между исследуе-

мыми показателями определяли с помощью корреляций Спирмена (r). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов из группы 1 и группы 2 отмечены значительные отличия от группы сравнения по большинству показателей (см. табл.).

У больных с анемией на фоне ХСН и ДН (группа 1) выявлено снижение по отношению к группе сравнения: числа эритроцитов — на 26,8% ($p < 0,001$), цветного показателя — на 10,2% ($p < 0,001$), уровня ге-

моглобина — на 34,3% ($p < 0,001$), Тф — на 10,3% ($p < 0,001$), эритропоэтина — на 77,4% ($p < 0,001$), индекса Тф/log ферритина — на 35,8% ($p < 0,001$), КНТ — на 49,2% ($p < 0,001$). При этом наблюдалась тенденция к повышению на 13% ($0,1 > p > 0,05$) уровня ферритина.

У пациентов с анемией на фоне ХСН и хронического пиелонефрита (группа 2) установлено снижение: числа эритроцитов —

Т а б л и ц а

Показатели метаболизма железа и эритропоэтина у больных с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности, сочетанной с диабетической нефропатией или хроническим пиелонефритом

Показатель	Пациенты с анемией на фоне ХСН		Пациенты с ХСН без анемии и патологии почек (n = 58)
	с ДН (n = 41)	с ХП (n = 59)	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,38 \pm 0,10 $p < 0,001$	3,27 \pm 0,11 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	4,62 \pm 0,06
Гемоглобин, г/л	89,6 \pm 3,05 $p < 0,001$	86,6 \pm 3,3 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	136,3 \pm 1,4
Цветной показатель	0,79 \pm 0,007 $p < 0,001$	0,79 \pm 0,011 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	0,88 \pm 0,003
Трансферрин, г/л	1,48 \pm 0,37 $p < 0,001$	1,99 \pm 0,15 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	2,78 \pm 0,28
Эритропоэтин, МЕ/мл	3,77 \pm 0,22 $p < 0,001$	6,73 \pm 0,99 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	16,65 \pm 0,64
Ферритин, нг/мл	174,2 \pm 21,4 $p > 0,05$	177,6 \pm 33,2 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	153,6 \pm 18,3
Индекс ррТф/log ферритина	0,65 \pm 0,05 $p < 0,001$	0,86 \pm 0,09 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,06 \pm 0,05
Коэффициент насыщения трансферрина, %	17,5 \pm 1,04 $p < 0,001$	19,6 \pm 0,57 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	34,4 \pm 2,47

Примечание. Статистическая значимость различий: p — по отношению к группе пациентов с ХСН без анемии и патологии почек; p_1 — по отношению к пациентам с анемией на фоне ХСН и ДН; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ДН — диабетическая нефропатия; ХП — хронический пиелонефрит; ррТФ — растворимый рецептор трансферрина.

на 29,2% ($p < 0,001$), цветного показателя — на 10,2% ($p < 0,001$), уровня гемоглобина — на 36,5% ($p < 0,001$), Тф — на 10,3% ($p < 0,001$), эритропоэтина — на 59,6% ($p < 0,001$), индекса Тф/ log ферритина — на 18,9% ($p < 0,05$), КНТ — на 43,1% ($p < 0,001$), а также тенденция к повышению содержания ферритина — на 14,9% ($0,1 > p > 0,05$).

При сравнении изученных показателей у пациентов из группы 1 и группы 2 статистически значимые различия выявлены в отношении эритропоэтина, Тф и индекса Тф/ log ферритина. А именно: у больных с анемией на фоне ХСН и ДН (группа 1) по сравнению с анемичными пациентами с ХСН и хроническим пиелонефритом (группа 2) установлены более низкие уровни эритропоэтина ($p < 0,01$), Тф ($p < 0,05$) и индекса Тф/log ферритина ($p < 0,05$). Наибольшая степень различия между группами отмечена в отношении эритропоэтина ($F = 2,62$; $p < 0,01$).

Результаты нашего исследования согласуются с данными научной литературы. В частности, в работе D.R. Vosman и соавт. [15] указывается на более низкий уровень эритропоэтина у больных с СД 2 типа по сравнению с пациентами с нефропатией недиабетического генеза. У здоровых лиц снижение уровня гемоглобина сопро-

вождается усилением продукции почечного эритропоэтина, однако у больных с СД 2 типа эта связь нарушается из-за того, что клетки интерстиция, синтезирующие эритропоэтин, повреждаются и разрушаются раньше, чем при недиабетических нефропатиях. При этом они теряют адекватную обратную реакцию — усиление продукции эритропоэтина в ответ на анемию.

Комплексная оценка степени отклонения от группы сравнения (по критерию Фишера — $F_{\text{среднее}}$) феррокинетиических показателей (цветной показатель, гемоглобин, трансферрин, индекс ррТф/log ферритина, коэффициент насыщенного трансферрина) установила, что у больных с анемией на фоне ХСН и ДН степень отклонения ($F_{\text{среднее}} = 130,7$) была выше на 50,5%, чем у больных с хроническим пиелонефритом ($F_{\text{среднее}} = 87$) ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии нарушений метаболизма Fe и эритропоэтина у пациентов с анемией, развившейся на фоне ХСН и хронической болезни почек. Максимальные отклонения от нормативов вышеуказанных показателей обнаружены у пациентов с диабетическим поражением почек по сравнению с патологией почек недиабетического генеза.

ВЫВОДЫ

1. Для больных с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности и диабетической нефропатии, характерны более выраженные нарушения метаболизма железа (по показателям уровня трансферрина, эритропоэтина и индексу ррТф/ log ферритина) по сравнению с пациентами с хроническим пиелонефритом.
2. Комплексная оценка степени отклонения от группы сравнения значений феррокинетиических показателей, установила, что у больных с нефропатией наблюдаются более выраженные нарушения метаболизма железа, чем у больных с хроническим пиелонефритом.
3. При оценке степени различий показателей между анемичными пациентами с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия диабетической нефропатии либо хронического пиелонефрита наибольшее различие отмечено в уровнях эритропоэтина.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. McCullough PA. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6:1-10.
2. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:489-495.
3. Graham UM, Magee GM, Hunter SJ, et al. *Ulster Med J* 2010; 79(2):57-61.
4. McClellan W, Aronoff S, Bolton W, et al. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1501-1510.
5. Dobronravov VA, Smirnov AV. *Anemija* 2005; 2:2-8.
6. Ritz E, Haxsen V. *Eur J Clin. Invest* 2005; 3(35):66-74.
7. Astor B, Muntner P, Levin A, et al. *Arch Intern Med* 2002; 162:1401-1408.
8. Sarnak M, Tighiouart H, Manjunath G, et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:27-33.
9. Silverberg DS, Steinbruch D, Schwartz Y. *Int Urol Nephrol* 2006; 38:295-310.
10. Silverberg D, Iaina A, Wexler D, et al. *Hypertension* 2011; 57:381-382.
11. Amosova EN, Sidorova LL, Caralunga VN, et al. *Serce i Sudyny* 2011; 3:71-80.
12. Ryndina NG, Dunajeva IP, Mishyna MM, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2013; 2:18-22.
13. Ryndina NG, Dunajeva IP, Mishyna MM, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2013; 1:35-39.
14. Castel R, Martine RH, Droogendijk J, et al. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(8):1-7.
15. Bosman D, Osborne C, Marsden J, et al. *Diabet Med* 2002; 19:65-66.

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТУПЕНЯ ВІДХИЛЕННЯ ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА ТА ЕРИТРОПОЕТИНУ У АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ: ФОКУС НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

Кравчун П. Г., Риндіна Н. Г., Бабаджан В. Д., Паштіані Р. В., Литвиненко О. Ю.

*Харківський національний медичний університет
nryndina81@gmail.com*

Дослідження показало, що для хворих з анемією, що розвилася на тлі хронічної серцевої недостатності (ХСН) та діабетичної нефропатії, характерні більш виражені порушення метаболізму заліза (зниження рівня трансферину, еритропоетину та індексу розчинний рецептор трансферину / log феритину) порівняно до пацієнтів з ХСН та хронічним пієлонефритом. При оцінці ступеня відмінностей показників між анемічними пацієнтами з ХСН залежно від наявності діабетичної нефропатії або хронічного пієлонефриту найбільше розходження відзначено в рівнях еритропоетину.

К л ю ч о в і с л о в а: хронічна серцева недостатність, анемія, діабетична нефропатія, метаболізм заліза.

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ОТКЛОНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ
МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ЭРИТРОПОЭТИНА У АНЕМИЧНЫХ БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ФОКУС
НА ДИАБЕТИЧЕСКУЮ НЕФРОПАТИЮ**

Кравчун П. Г., Рындина Н. Г., Бабаджан В. Д., Паштиани Р. В., Литвиненко Е. Ю.

*Харьковский национальный медицинский университет
nryndina81@gmail.com*

Исследование показало, что для больных с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) и диабетической нефропатии, характерны более выраженные нарушения метаболизма железа (снижение уровня трансферрина, эритропоэтина и индекса растворимый рецептор трансферрина/log ферритина) по сравнению с пациентами с ХСН и хроническим пиелонефритом. При оценке степени различий показателей между анемичными пациентами с ХСН в зависимости от наличия диабетической нефропатии либо хронического пиелонефрита наибольшее различие отмечено в уровнях эритропоэтина.

К л ю ч е в ы е с л о в а: хроническая сердечная недостаточность, анемия, диабетическая нефропатия, метаболизм железа.

**COMPLEX ASSESSMENT OF DEVIATIONS OF THE PARAMETERS OF IRON
METABOLISM AND ERYTHROPOIETIN IN ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC
HEART FAILURE: FOCUS ON DIABETIC NEPHROPATHY**

P. G. Kravchun, N. G. Ryndina, V. D. Babadjan, R. V. Pashtiani, E. Yu. Litvinenko

*Kharkiv National Medical University
nryndina81@gmail.com*

The study showed that for patients with anemia, developed on a background of chronic heart failure (CHF) and diabetic nephropathy is characterized more severe disorders of iron metabolism (decrease transferrin, erythropoietin and soluble transferrin receptor / log ferritin index) in compared with patients with CHF and chronic pyelonephritis. In assessing of the differences degree between anemic patients with CHF, depending on the availability of diabetic nephropathy or chronic pyelonephritis the most difference was detected in the levels of erythropoietin.

Key words: chronic heart failure, anemia, diabetic nephropathy, iron metabolism.