

РІВЕНЬ ЕРИТРОПОЕТИНУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЗА НАЯВНОСТІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Біловол О. М., Риндіна Н. Г., Дунаєва І. П.

Харківський національний медичний університет

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу — поширене захворювання, на яке страждає близько 5% населення Європи [1]. Характерним ускладненням ЦД 2 типу є нефропатія. В індустріально розвинених країнах діабетична нефропатія стала провідною причиною термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) [2]. Приблизно половина хворих на ХХН страждає на анемію [3, 4]. Відповідно, ЦД 2 типу є однією з головних причин ниркової анемії. При діабетичній нефропатії анемія розвивається раніше і протікає важче, ніж у хворих із захворюваннями нирок іншої природи. Наприклад, за даними епідеміологічного дослідження NHANES III, частота анемії у хворих на ХХН III–IV стадій і ЦД була удвічі вищою, ніж у хворих із порушенням функції нирок, які не страждають на ЦД [5].

Анемія вірогідно знижує виживаність хворих, є незалежним прогностичним чинником ризику смерті. Ці дані підтверджуються результатом дослідження ARIC, яке показало, що анемія тісно пов'язана зі збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень [6]. За даними численних досліджень, анемія розглядається як причина і наслідок хронічної серцевої недостатності (ХСН) [7–9]. Порочне коло патофізіологічних взаємозв'язків між ушкодженням нирок, анемією і ХСН отримало назву «кардіоренальний анемічний синдром» (КРАС) [10].

За даними D. Silverberg [11], у 80% хворих, що страждають на хронічну ниркову недостатність (ХНН) та анемію, діагностовано ХСН, з них 50% хворіли на ЦД 2 типу.

Дослідженням M. Thomas і співавт. [12] показано, що у хворих на ЦД 2 типу визначається статистично значуще зниження рівня гемоглобіну (Hb) за мірою зростання тяжкості ХСН з I до IV функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Анемія має негативний вплив на якість життя хворих, викликає зниження працездатності і толерантності до фізичного навантаження. У дослідженні P. Vlagopoulos et al. вивчено прогностичне значення анемії у 3015 хворих на ЦД 2 типу. У хворих з нефропатією анемія була пов'язана із збільшенням ризику інфаркту міокарда і смерті від ішемічної хвороби серця (ІХС) в 1,64 рази, інсульту — в 1,81 рази і смерті від будь-яких причин — в 1,88 рази [13].

У зв'язку із збільшенням кількості хворих на ЦД 2 типу, ХНН та серцево-судинні захворювання, у тому числі ХСН, проблема взаємин в рамках КРАС на даний час є однією з актуальних і інтенсивно досліджуваних [14, 15].

За даними світової літератури, певна роль у прогресуванні втрати функції нирок та розвитку анемії у хворих за наявності ЦД 2 типу відводиться збільшенню об'єму

інтерстицію, ступінь якого зворотно пропорційна до кліренсу креатинину, результатом чого є порушення синтезу центрального регулятора еритропоезу — еритропоетину (ЕПО) [16]. Однак дискусійним залишається питання активності ЕПО у пацієнтів з анемією, що розвинулася на тлі ХСН, залежно від генеза нефропатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 140 хворих на ХСН II–IV ФК внаслідок ІХС, які перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік $71,42 \pm 8,66$ років). До групи 1 увійшли 50 анемічних хворих на ХСН, у яких діагностована ДН; до групи 2 — 50 пацієнтів з анемією, що розвинулася на тлі ХСН та ГН. Групу порівняння складала 40 хворих на ХСН без анемії та ознак нефропатії. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, захворювання, які могли б стати причиною анемії (патологія шлунково-кишкового тракту, онкологічні захворювання, а також кровотечі, діагностовані напередодні або під час госпіталізації).

Функціональний клас ХСН встановлювали згідно класифікації NYHA, діагноз анемії — згідно критеріїв Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989) (концентрації Hb у венозній крові < 120 г/л для жінок та < 130 г/л — для чоловіків).

Усім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за показниками швидкості клу-

Метою дослідження, що подається, було вивчення активності еритропоетину та функціонального стану нирок у хворих з анемією, що розвинулася на фоні хронічної серцевої недостатності за наявності діабетичної нефропатії або гіпертензивної нефропатії (ГН).

бочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі, ультразвукове дослідження печінки та нирок, фіброгастродуоденоскопію в разі потреби. Концентрацію ЕПО визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Peptide Enzyme Immunoassay (EIA-3646)» (DRG, США). Для визначення концентрації альбуміну сечі імуноферментним методом використано тест-систему «Альбумін — ІФА» (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна). Наявність альбуміну сечі у діапазоні 20–200 мг/л вважали критерієм мікроальбумінурії (МАУ).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Статистична значимість розбіжностей визначалася за критерієм Фішера, наявність взаємозв'язків між досліджуваними показниками — за допомогою кореляцій Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При обстеженні хворих як 1, так і 2 групи знайдено вірогідне зниження рівня Hb, еритроцитів та кольорового показника (КП) відносно групи порівняння (див. табл.). Що стосується ШКФ та ЕПО, то їх рівень вірогідно знижувався у хворих обох груп відносно групи порівняння. У хворих групи 1 та 2, у порівнянні з пацієнтами групи ХСН без ознак нефропатії та анемії, виявлено статистично значуще підвищення альбу-

мінурії. При співставленні рівня Hb, еритроцитів, КП та ШКФ у хворих з анемією, що розвинулася на тлі ХСН та ДН, вірогідних змін у порівнянні з анемічними хворими на ХСН з ГН виявлено не було. У анемічних хворих з ДН та ХСН виявлено вірогідне зниження концентрації ЕПО у сироватці крові порівняно з хворими на ХСН з ГН та анемією. Отримані результати узгоджуються з даними наукової літератури. Так, у роботі

Показники еритропоезу, функціонального стану нирок та еритропоетину у анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність в залежності від наявності діабетичної або гіпертензивної нефропатії

Показник	Групи анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність		Група хворих на хронічну серцеву недостатність без ознак нефропатії та анемії (n = 50)
	з діабетичною нефропатією (n = 40)	з гіпертонічною нефропатією (n = 50)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,38 \pm 0,10#	3,27 \pm 0,11#	4,62 \pm 0,06
Гемоглобін, г/л	89,57 \pm 3,05#	86,6 \pm 3,3#	136,3 \pm 1,4
КП, Од	0,79 \pm 0,007#	0,79 \pm 0,011#	0,88 \pm 0,003
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	50,39 \pm 2,86#	48,86 \pm 2,42#	85,64 \pm 2,84
Еритропоетин, мМО/мл	3,772 \pm 0,22*#	6,73 \pm 0,99#	16,65 \pm 0,64
Альбумін сечі, мг/л	101,3 \pm 10,14*#	77,09 \pm 7,64#	21,25 \pm 1,42

П р и м і т к а. # — $p < 0,001$ при співставленні з групою ХСН без ознак діабетичної та гіпертензивної нефропатії; * — $p < 0,05$ при співставленні груп хворих з діабетичною та гіпертензивною нефропатією.

D. R. Vosman та співавт. [17] продемонстровано, що рівень ЕПО є нижчим у хворих з ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами з нефропатією недиабетичного генезу.

Дослідження рівня альбуміну сечі показало наявність МАУ у хворих обох груп. У хворих групи порівняння виявлено нормальбумінурію. При співставленні рівня альбумінурії у анемічних хворих на ХСН в залежності від наявності ДН або ГН, визначено його зниження у хворих з ДН ($p < 0,05$).

При визначенні кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками у хворих обох груп нами знайдено зворотні зв'язки між МАУ та ЕПО у пацієнтів з ДН ($r = -0,40$) та ГН ($r = -0,25$), що свідчить на користь можливих втрат ЕПО з сечею. Такі дані узгоджуються з даними Л. І. Мазур [18], згідно яких у хворих з ХСН спостерігається втрата ЕПО з сечею у складі пула білків.

Отримані прямі зв'язки між рівнем ЕПО та гемоглобіном ($r = 0,46$ за наявності ДН; $r = 0,62$ за наявності ГН) у хворих обох груп свідчать про неадекватний синтез ЕПО нир-

ками у хворих з ДН та ГН навіть на тлі помірного зниження азотовивільної функції, про що свідчать рівні ШКФ. Більш виразно таке явище спостерігається у хворих з ДН. Так, у нашому дослідженні, виявлено, що рівень ЕПО у анемічних хворих на ХСН з ДН був удвічі нижчим порівняно з пацієнтами, що мали ГН, та у п'ять разів нижче, ніж у хворих на ХСН без ознак анемії та нефропатії. У здорових осіб зниження рівня гемоглобіну супроводжується посиленням продукції ниркового ЕПО. У хворих з ЦД 2 типу цей зв'язок порушується через те, що ЕПО-синтезуючі клітини інтерстицію пошкоджуються і руйнуються раніше, ніж при недиабетичних нефропатіях, втрачають адекватну зворотну реакцію — посилення продукції ЕПО у відповідь на анемію.

Таким чином, у хворих з анемією, що розвинулася на тлі ХСН за наявності ДН або ГН, знайдено порушення синтезу центрального регулятора еритропоезу — ЕПО, що може розглядатись як чинник формування анемії у даної когорти хворих.

ВИСНОВКИ

- У хворих з анемією, що розвинулася на тлі хронічної серцевої недостатності, спостерігається зниження рівнів еритропоетину та зростання мікроальбумінурії за наявності як діабетичної нефропатії, так і гіпертензивної нефропатії.
- Наявність анемії у хворих на хронічну

серцеву недостатність з діабетичною нефропатією асоціюється з неадекватно низьким рівнем центрального регулятора еритропоезу у відповідь на низькі концентрації гемоглобіну на тлі помірного зниження швидкості клу-

бочкової фільтрації. Про це свідчать мінімальні рівні еритропоетину внаслідок зниженої ендокринної функції нирок та втрати еритропоетину за наявності мікроальбумінурії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Text] / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse [et al.] // *Diabetologia*. — 2012. — Suppl. 55, № 6. — P. 1577–1596.
2. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Outpatient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic [Text] / U. M. Graham, G. M. Magee, S. J. Hunter [et al.] // *Ulster. Med. J.* — 2010. — Suppl. 79, № 2. — P. 57–61.
3. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease [Text] / W. McClellan, S. Aronoff, W. Bolton [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — № 20. — P. 1501–1510.
4. *Добронравов, В. А.* Анемия и хроническая болезнь почек / В. А. Добронравов, А. В. Смирнов // *Анемия*. — 2005. — № 2 — С. 2–8.
5. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) [Text] / B. Astor, P. Muntner, A. Levin [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — № 162. — P. 1401–1408.
6. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [Text] / M. Sarnak, H. Tighiouart, G. Manjunath [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. — № 40. — P. 27–33.
7. *Кравчун, П. Г.* Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / П. Г. Кравчун, П. И. Рынчак, Л. А. Лапшина // *Экспериментальная і клінічна медицина*. — Харків, 2008. — № 2. — С. 117–121.
8. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией [Текст] / Е. Н. Амосова, Л. Л. Сидорова, В. Н. Царалунга [и др.] // *Серце і судини*. — 2011. — № 3. — С. 71–80.
9. *Lipsic E.* Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective [Text] / E. Lipsic, P. van der Meer // *Europ. J. Heart Failure*. — 2010. — № 12. — P. 104–105.
10. *Silverberg D. S.* Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists [Text] / D. S. Silverberg, D. Steinbruch, Y. Schwartz // *Int. Urol. Nephrol.* — 2006. — № 38. — P. 295–310.
11. Iron Repletion in Heart Failure Patients [Text] / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.] // *Hypertension*. — 2011. — № 57. — P. 381–382.
12. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey [Text] / M. Thomas, R. MacIsaac, C. Tsalamandris [et al.] // *Diabetes Care*. — 2003. — № 26. — P. 1164–1169.
13. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease [Text] / P. Vlagopoulos, H. Tighiouart, D. Weiner [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. — № 16. — P. 3403–3410.
14. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival [Text] / D. Scrutinio, A. Passantino, D. Santoro [et al.] // *Europ. J. Heart Failure*. — 2011. — № 13. — P. 61–67.
15. *Von Haehling, S.* Cardio-renal anemia syndrome [Text] / S. von Haehling, S. D. Anker // *Contrib. Nephrol.* — 2011. — № 171. — P. 266–273.
16. *Валеева, Ф. В.* Синтез эритропоетина почками у больных сахарным диабетом 2-го типа с анемией [Текст] / Ф. В. Валеева, Т. Ю. Куфёлкина // *Медицинский альманах*. — 2011. — № 5. — С. 184–188.
17. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure [Text] / D. Bosman, C. Osborne, J. Marsden [et al.] // *Diabet Med.* — 2002. — № 19. — P. 65–66.
18. *Мазур, Л. И.* Уровень сывороточного эритропоетина на ранних стадиях хронической болезни почек [Текст] / Л. И. Мазур, Г. А. Маковецкая, Е. А. Балашов // *Успехи современного естествознания*. — 2009. — № 11. — P. 85–86.

РІВЕНЬ ЕРИТРОПОЕТИНУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЗА НАЯВНОСТІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Біловол О. М., Риндіна Н. Г., Дунаєва І. П.

Харківський національний медичний університет

У хворих з анемією, яка розвинулася на тлі хронічної серцевої недостатності, знайдено зниження рівнів еритропоєтину та зростання мікроальбумінурії за наявності як діабетичної, так і гіпертензивної нефропатії. Наявність анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність з діабетичною нефропатією асоціюється з неадекватно низьким рівнем центрального регулятора еритропоезу у відповідь на низькі концентрації гемоглобіну на тлі помірного зниження швидкості клубочкової фільтрації. Про це свідчать мінімальні рівні еритропоєтину внаслідок зниженої ендокринної функції нирок та втрати еритропоєтину за наявності мікроальбумінурії.

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

УРОВЕНЬ ЭРИТРОПОЭТИНА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У АНЕМИЧНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ НАЛИЧИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Беловол А. Н., Рындина Н. Г., Дунаева И. П.

Харьковский национальный медицинский университет

У больных с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности, обнаружено снижение уровня эритропоэтина и усиление микроальбуминурии как при диабетической, так и при гипертензивной нефропатии. Наличие анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической нефропатией ассоциируется с неадекватно низким уровнем центрального регулятора эритропоеза в ответ на низкие концентрации гемоглобина на фоне умеренного снижения скорости клубочковой фильтрации. Об этом свидетельствуют минимальные уровни эритропоэтина вследствие сниженной эндокринной функции почек и потери эритропоэтина при микроальбуминурии.

К л ю ч е в ы е с л о в а: хроническая сердечная недостаточность, анемия, диабетическая нефропатія, гипертензивная нефропатія, эритроэтин.

THE LEVEL OF ERYTHROPOIETIN AND RENAL FUNCTION IN ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN THE PRESENCE OF DIABETIC NEPHROPATHY

O. M. Bilovol, N. G. Ryndina, I. P. Dunayeva

Kharkiv National Medical University

The study showed that patients with anemia, which developed on a background of chronic heart failure, found decreased levels of erythropoietin and increased microalbuminuria both in diabetic and hypertensive nephropathy. The presence of anemia in patients with chronic heart failure and diabetic nephropathy is associated with inadequately low central regulator of erythropoiesis in response to low concentrations of hemoglobin on a base of moderate slowing glomerular filtering rate, as evidenced by minimum levels of erythropoietin in presence of microalbuminuria.

К e y w o r d s: chronic heart failure, anemia, diabetic nephropathy, hypertensive nephropathy, erythropoietin.