

Кардіоренальний анемічний синдром у хворих з хронічною серцевою недостатністю

Г.В. Дзяк, А.М. Василенко, С.О. Шейко, В.А. Василенко
Дніпропетровська державна медична академія

Протягом останнього десятиріччя в усьому світі зберігається стала тенденція до зростання кількості хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). З одного боку, це пов'язане з універсальною демографічною тенденцією до постаріння населення зі збільшенням тривалості життя, з іншого – з поліпшенням лікування хронічних серцево-судинних захворювань (ССЗ) і зниженням летальності від гострих форм ішемічної хвороби серця (ІХС) [5, 17]. Сьогодні розроблено ефективні стандарти базисної терапії ХСН, але існують стани, які потенціюють розвиток та ускладнення перебігу ХСН. Серед них значне місце посідає кардіоренальний анемічний синдром (КРАС) [1, 4, 6, 12, 13, 16].

Визначення КРАС при ХСН

Взаємозв'язок між роботою серця і нирок привернув до себе особливу увагу після оприлюднення результатів епідеміологічних досліджень, які продемонстрували, що навіть незначні порушення ниркової функції є важливим фактором несприятливого прогнозу у хворих із ССЗ [7, 16, 44]. Разом з тим прогресування ССЗ, зокрема ХСН, у багатьох випадках тісно пов'язане з проблемою хронічної хвороби нирок (ХХН) [19, 20, 22].

Е.М. Тареев (1929) у своїй першій монографії «Анемия брайтиков» вказав, що «почки и патогенетически, и по клинической симптоматике связаны самым тесным образом с сосудами и сердцем» [15]. У 2003 р. D.S. Silverberg et al. запропонували концепцію розвитку кардіоренального взаємозв'язку, визначивши його як кардіоренальний анемічний синдром (рис. 1). Доцільність діагностики КРАС Silverberg обґрунтував необхідністю лікування анемії, якщо вона має місце у хворих на ХСН. Без корекції анемічного синдрому ефект від базисної терапії буде недостатнім, що в подальшому може призвести до прогресування серцевої та ниркової недостатності [43].

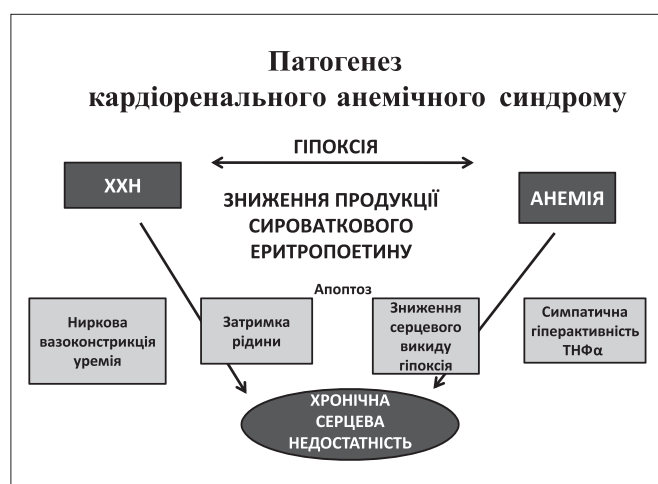


Рис. 1. Патогенез КРАС за Silverberg et al. (2003)

На сучасному етапі КРАС представлений кардіоренальним континуумом (рис. 2).



Рис. 2. Кардіоренальний континуум

Таблиця. Поширеність анемії у хворих на ХСН за даними багаточентрових досліджень

Автор, рік	Дослідження	Кількість хворих	Визначення анемії (Hb, г/л Ht, %)	Частота анемії (%)
Al-Ahmad, 2001	SOLVD	6563	<39% чи <35%	22
Androne, 2003		196	<41% (ч); <38% (ж)	61
Anker, 2002	ELITE II	3044	<125 г/л	16,9
Cleland, 2003	EuroHeart	9971	<110 г/л	18 (ч); 23 (ж)
Cromie, 2002		269	<110 г/л	14,4
Horwich, 2002		1061	<130 г/л (ч); <120 г/л (ж)	30
Kosiborod, 2003		2281	<37%	48
Maggioni, 2002	IN-CHF	2411	<130 г/л; <120 г/л	15,5
	Val-HeFT	5010		9,9
McClellan, 2002		633	<30%; 30–35%; 36–39%; >40%	13,6; 33,2; 22,9; 30,3
Sarnack, 2002	ARIC	14 410	<130 г/л (ч); <120 г/л (ж)	4,8 (ч); 13 (ж)
Silverberg, 2000		142	<120 г/л	55,6
Tanner, 2002		193	<120 г/л	15
Wisniacki, 2001		201	<120 г/л	49,8
Anand, 2004	RENAISSANCE	912	<120 г/л	12
Herzog, 2002	Medicare	1 124 302	<130 г/л (ч); <120 г/л (ж)	33,7

Діагностичні критерії анемії при ХСН

Анемія значною мірою визначає високий ризик серцево-судинних ускладнень. Зниження вмісту гемоглобіну (Hb) сприяє розвитку гіпоксемії і тканинної гіпоксії, котрі компенсуються периферичною вазодилатацією. У відповідь на вазодилатацію та зниження артеріального тиску відбувається компенсаторне підвищення симпатичного тону, що ще більше погіршує нирковий кровообіг. Зниження ниркового кровообігу призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), наслідком чого є затримка натрію і води в організмі. Затримка води у свою чергу призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові та повернення її до серця з подальшою дилатацією його порожнин, яка супроводжується зростанням внутрішньоміокардіальної напруги і підвищенням рівня споживання міокардом кисню, що поглиблює енергодефіцит кардіоміоцитів і серцеву недостатність.

За даними багаточентрових і епідеміологічних досліджень, представленими в таблиці, частота виявлення анемічного синдрому (АС) у хворих на ХСН коливалася від 12 до 61%, причому як діагностичні критерії анемії використовували такі значення Hb і гематокриту (разом і окремо), які в різних дослідженнях мали суттєві відмінності [1, 28, 39, 40, 48]. Частота розвитку АС зростає зі збільшенням функціонального класу (ФК) ХСН, а ступінь його вираження тісно пов'язаний з тяжкістю клінічних проявів і ризиком смерті таких пацієнтів. Так, за даними D.S. Silverberg, зниження рівня Hb на 7 г/л

призводить до збільшення тяжкості ХСН на один ФК [45, 46]. Нещодавно проведений метааналіз із залученням даних про понад 150 тис. пацієнтів із ХСН показав, що у 37% з них спостерігалася анемія, причому її наявність у таких хворих асоційована з подвоєним ризиком смерті. Аналіз підгруп не виявив істотної відмінності у прогнозі хворих з діастолічною або систолічною СН й анемією. Разом з тим описана J-подібна залежність між рівнем Hb і ризиком смерті при ХСН: найбільш сприятливий прогноз спостерігався у пацієнтів з Hb у межах 14–15 г/дл (8,8–9,4 ммоль/л), анемія, як і підвищений рівень Hb, супроводжувалася більш високою смертністю [29]. Поширеність анемії вища у хворих з ішемічною етіологією ХСН [18]. Згідно з рекомендаціями ради експертів ВООЗ під АС слід розуміти рівень Hb, нижчий за 130 г/л для чоловіків і 120 г/л для жінок [33]. Використовуючи це визначення, A.S. Go et al. виявили в реєстрі серцевої недостатності 22,1% хворих на анемію [31]. Поряд з цим ряд професійних товариств радять орієнтуватися на інші величини Hb. Наприклад, Товариство нефрологів США пропонує вважати ознакою АС у хворих на ХНН рівень Hb, нижчий за 120 г/л, пояснюючи це якісною різницею у стані хворих з рівнем Hb <120 г/л. Аналіз ряду міжнародних досліджень показав, що за граничний рівень Hb брали досить різні значення, наприклад нижче 120 г/л для чоловіків і нижче 110 г/л для жінок (Val-HeFT) або менше 125 г/л для осіб обох статей (COPERNICUS) [38]. Сьогодні не існує одностайної думки експертів

щодо рівня Hb, при якому слід констатувати АС у пацієнта з ХСН, особливо в осіб похилого віку. Тому, вірогідно, раціональним слід вважати граничний рівень Hb при ХСН 120 г/л і нижче.

Прояви АС у хворих на ХСН

Ми спостерігали тяжкий клінічний перебіг ХСН у хворих з АС [3]. Найпоширенішими були скарги на загальну слабкість, швидку втомлюваність, задишку при фізичному навантаженні, стабільну стенокардію напруги та відчуття серцебиття. Основними причинами декомпенсації ХСН за наявності АС на відміну від хворих з нормальним рівнем Hb є такі прояви ішемії міокарда, як стенокардія, порушення ритму серця та посилення задишки. Це дає можливість стверджувати, що зниження рівня Hb обтяжує перебіг і сприяє прогресуванню як ІХС, так і ХСН. Серед хворих на ХСН з проявами АС переважали пацієнти з ХСН ІА-ІІБ стадій (81,5%). Середній ФК ХСН хворих, які мали прояви АС, становив $3,61 \pm 0,7$. У пацієнтів з нормальним рівнем Hb ФК ХСН був $2,4 \pm 0,3$. При АС частіше порівняно з хворими без анемії реєстрували стенокардію напруги (47,9 проти 37,1%). Атиповий характер стенокардії діагностували у 33,7% пацієнтів. Німу ішемію за даними добового моніторингу ЕКГ виявляли у 59,4% хворих. Частіше порівняно з хворими без анемії реєстрували шлуночкові порушення ритму (у 43,5 проти 26,4%). Більшою була питома вага життєвонебезпечних шлуночкових аритмій. Дисфункцію і синдром слабкості синусового вузла діагностували у 48,7% хворих. В усіх них мала місце гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), більш виражена за наявності АС. Серед обстежених хворих з АС виявили більш суттєві порушення діастолічної дисфункції ЛШ. Реєстрували більш виражене збільшення швидкості трансмітрального потоку в період раннього наповнення (Е), співвідношення Е/А та зменшення швидкості кровообігу під час систоли лівого передсердя (А), часу IVRT і DT. Ці зміни супроводжувалися достовірним зростанням кінцево-діастолічного тиску ЛШ та зменшенням ФВ ЛШ.

Отже, негативний вплив АС на клінічний перебіг ХСН за однакової тривалості захворювання проявляється більш високим ФК серцевої недостатності, більшою частотою порушень ритму серця та провідності, частою німою ішемією міокарда, більш вираженими порушеннями діастолічної та систолічної функції ЛШ.

Патогенетичні аспекти АС при ХСН

Формування анемії у хворого на ХСН відбувається під впливом численних факторів. Як основні

розглядають порушення обміну заліза аліментарного генезу, а також вплив фактора некрозу пухлини α (ФНП α), який зменшує тривалість життя еритроцитів, порушує рецепторний захват еритропоетину (ЕРП) у кістковому мозку та звільнення заліза з ретикулоендотеліальної системи. Серед можливих причин АС при ХСН розглядають ішемічну дисфункцію червоного кісткового мозку, мікрокровотрати внаслідок гастропатії, пов'язаної з тривалим профілактичним застосуванням аспірину хворими на ІХС, стійку мальабсорбцію і мальнутрицію, серцеву кахексію, протеїнурію. Розглядають також дефіцит заліза, інших гемопоетичних факторів, анемію хронічного захворювання (АХЗ), ХНН, фолієводефіцитну анемію, зниження рівня Hb внаслідок гемодилуції, вживання ліків. Зокрема, на увагу заслуговує потенційна можливість пригнічення еритропоезу на тлі застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) [1, 4, 8]. За результатами дослідження SOLVD, застосування еналаприлу в пацієнтів із ХСН асоціювалося із збільшенням ризику розвитку анемії на 56%. Водночас *in vitro* сироватка анемічних хворих на ХСН пригнічує проліферацію похідних клітин-попередників еритропоезу в кістковому мозку здорових донорів на 17%. Причому концентрація інгібітора гемопоезу Ас-SDKP, що деградує винятково під впливом інгібіторів АПФ, значно вища в анемічних пацієнтів із ХСН. Зв'язок між рівнем Ас-SDKP і проліферацією еритроїдних клітин-попередників може свідчити про пригнічувальний вплив Ас-SDKP на гемопоез у хворих на ХСН і розглядається як пояснення випадків анемії у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ [49]. Незважаючи на це, цінність і значення лікування інгібіторами АПФ при ХСН не підлягають сумніву, а потенційний вплив на рівень Hb не протипоказання для призначення цих препаратів у пацієнтів з ХСН й АС [32].

Ниркова дисфункція

Провідне значення у розвитку анемії при ХСН має гіперперфузія нирок, пов'язана зі зниженням серцевого викиду. Ішемія ендотеліоцитів перитубулярних капілярів і фіброblastів у тубулоінтерстиції зумовлює порушення продукції ЕРП. Порушення синтезу ЕРП у свою чергу призводить до зниження еритропоезу. Ураження нирок – доведений фактор несприятливого перебігу ССЗ. Так, L. Glynn et al. у ретроспективному когортному дослідженні 1609 хворих з різноманітною кардіоваскулярною патологією показали наявність тісної асоціації між рівнями швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і ризиком летальних наслідків [27]. При цьому на

кожні 10 мл/хв зниження ШКФ припадало збільшення ризику кардіоваскулярної летальності на 20% і загальної летальності на 33%. Автори вважають, що визначення ШКФ є обов'язковим у хворих із ССЗ, а зниження ШКФ треба розглядати як фактор несприятливого прогнозу поряд з артеріальною гіпертензією, мікроальбумінурією, дисліпідемією, курінням, центральним ожирінням та ін. A. Go et al. вивчали зв'язок між ШКФ і ризиком летальних наслідків, ССЗ та госпіталізації у 12 095 пацієнтів (середній вік – 52 роки, середній термін спостереження – 2,84 року). Було показано, що ризик летальних наслідків становив 1,2 для осіб із ШКФ 45-59 мл/хв; 3,2 – при ШКФ 15-29 мл/хв. Ступінь ризику зростає пропорційно до зменшення ШКФ [30].

Ми провели 10-річний ретроспективний аналіз історій хвороб 2587 хворих віком $67,1 \pm 5,91$ року з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за критеріями NYHA (443 хворих (63,1%) – ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ, у 260 хворих (36,9%) – ХСН зі збереженою ФВ ЛШ). У 1425 (55,3%) хворих діагностовано гіпертонічну хворобу (ГХ), у тому числі у 557 (39,1%) – ГХ II стадії, у 230 (16,2%) – ГХ III стадії; 473 (18,2%) хворих мали в анамнезі інфаркт міокарда. У 703 (27,2%) пацієнтів із ХСН II-IV ФК через $7,1 \pm 1,3$ року від появи перших симптомів ХСН діагностовано анемію (рівень Hb < 120 г/л). У хворих похилого віку з проявами АС порушення функції нирок виявлено вже при II-III ФК ХСН зі збереженою ФВ ЛШ на відміну від хворих похилого віку з ХСН без анемії. Раннім проявом порушення функції нирок було зниження ШКФ. Більш виражена ниркова дисфункція була у хворих на ХСН III-IV ФК внаслідок систолічної дисфункції ЛШ. Менша ШКФ, зменшена здатність нирок до концентрації й екскреції креатиніну спостерігалися у хворих на ХСН II-IV ФК зі зниженою ФВ ЛШ та при ХСН III-IV ФК зі збереженою ФВ ЛШ. Виявлено, що ступінь ниркової дисфункції мав чітку залежність від рівня ФК ХСН та ФВ ЛШ, причому спостерігався негативний кореляційний зв'язок між погіршенням функціонального стану нирок і тяжкістю ХСН ($r = -0,61$; $p < 0,05$) і позитивний – між погіршенням ниркової функції і ФВ ЛШ ($r = +0,59$; $p < 0,05$). Таким чином, однією з причин розвитку АС у хворих на ХСН є порушення функції нирок. У досліджених нами пацієнтів із ХСН мав місце КРАС II типу, який згідно з класифікацією Ronco et al. (2008) виникає при хронічному порушенні кардіальної функції і характеризується прогресуючим і потенційно перманентним порушенням ниркової функції [42].

Значення феритину

Відомо, що рівень феритину найбільш точно відображає вміст заліза, депонованого в ретикуло-ендотеліальній системі. Для істинного дефіциту заліза характерним є низький рівень феритину в сироватці крові. При АХЗ внаслідок блокування звільнення заліза з макрофагів вміст феритину нормальний або підвищений. У дослідженні визначення феритину ми використали для диференційної діагностики залізодефіцитної анемії й АХЗ. Серед досліджених нами пацієнтів похилого віку з ХСН II-IV ФК незалежно від ФВ ЛШ та проявами АС у 47,5% випадків рівень феритину достовірно перевищував норму. У 52,5% хворих концентрація феритину була в межах норми. Одночасне зниження рівня сироваткового заліза (СЗ) свідчило про переважання у цієї категорії хворих механізмів АХЗ. Разом з тим у хворих на ХСН IV ФК незалежно від ФВ ЛШ поряд зі зниженням рівня заліза і високим рівнем феритину виявили гіпохромію і мікроцитоз, які могли свідчити про істинний дефіцит заліза як причини анемії. Таким чином, у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС зниження рівня СЗ, нормальний і збільшений рівень феритину, гіпохромія, нормо- і мікроцитоз з високою вірогідністю вказували на подвійний механізм розвитку анемії – наявність залізодефіциту й ознак АХЗ. Це визначає тактику корекції АС у цього контингенту хворих.

ЕРП при КРАС

ЕРП – основний фактор еритропоезу. Виявлення зв'язку між концентрацією ендogenous ЕРП і вмістом Hb може сприяти розумінню патофізіології анемії при ХСН. Відомо, що рівень ендogenous ЕРП при ХСН, як правило, підвищений пропорційно тяжкості симптомів і є незалежним предиктором виживання [1, 11]. Результати проведеного нами дослідження також свідчили про зниження рівня ЕРП у значній кількості хворих похилого віку з ХСН, збереженою ФВ ЛШ та проявами АС [3]. За даними A.S. Androne, S.D. Katz (2003), розвиток АС при ХСН відбувається внаслідок зниження синтезу ниркового ЕРП на тлі зменшення ниркового кровообігу [21]. Підвищений рівень ЕРП намагаються пояснити збільшенням синтезу ЕРП перитубулярними фібробластами у відповідь на гіпоксію ниркових тканин. До посилення синтезу ЕРП також призводить активація РААС, у першу чергу ангіотензину II. Крім того, значна частина (третина) анемічних пацієнтів із ХСН мала концентрацію ЕРП більшу, ніж можна було б очікувати на підставі тяжкості АС [50]. Такі відносно високі значення ендogenous ЕРП, можливо, пов'язані з резистентністю кісткового мозку до цього гормону

у частини анемічних пацієнтів із ХСН. У більшості пацієнтів із ХХН, навпаки, концентрація ЕРП відносно ступеня тяжкості анемії надмірно низька, хоча і перевищує референтні значення [41]. Стан, коли у хворих на ХСН підвищення рівня ЕРП не досягає мети, оскільки його дія блокується прозапальними цитокінами на рівні еритробластів, і при надлишку ЕРП має місце анемія, S. Anker (2002) назвав еритропоетин-резистентністю [1]. ЕРП впливає на широкий спектр клітинних процесів, а саме захист від ішемічного пошкодження, ангиогенез і розвиток стовбурових клітин. В останні роки експресія функціональних рецепторів ЕРП була продемонстрована також у некроцитарних клітинах та органах, включаючи мозок, нирки, тканини серця і судин. Показано, що ЕРП може відігравати роль плейотропного фактора виживання і росту. В експериментальних дослідженнях доведено захисний ефект лікування екзогенним ЕРП у різних тканинах, у тому числі й серця [34, 35].

Ми обстежили 107 хворих на ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) та 72 пацієнти з ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ та проявами АС (рівень Hb <120 г/л). У 37,4% хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та лише у 8,3% хворих зі зниженою ФВ ЛШ концентрація циркулюючого ЕРП була в межах норми. У половини хворих в обох групах рівень циркулюючого ЕРП був меншим за норму, підвищений рівень ЕРП виявили у пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ (рис. 3, 4). Можливо, підвищений рівень ЕРП у досліджених нами хворих похилого віку з ХСН та проявами АС пов'язаний з уже згаданою еритропоетин-резистентністю.

Ендотеліальна дисфункція у хворих на ХСН та АС

Порушення функціонального стану судинного ендотелію – одна з початкових патофізіологічних ланок кардіоренального континууму [10, 14]. Одна із основних функцій ендотелію полягає у збалансованій секреції регуляторних субстанцій, які визначають цілісну роботу системи кровообігу. Відомо, що існує два варіанти фізіологічної секреторної активності ендотелію: базальна – синтез NO і простагліну та стимульована секреція – синтез ендотеліну-1 (ЕТ1), фактору Віллебранда та інших; зокрема ЕТ1 виділяється також ендотеліальними клітинами нирок і його дія опосередкована ЕТ1-рецепторами [10]. Вважають, що ЕТ1 діє у нирках як локальний гормон і потужний вазоконстриктор, безпосередньо впливає на функції нирок, ниркову і внутрішньоклубочкову гемодинаміку. Помічено, що ниркові судини в 10 разів чутливіші до ЕТ1, ніж

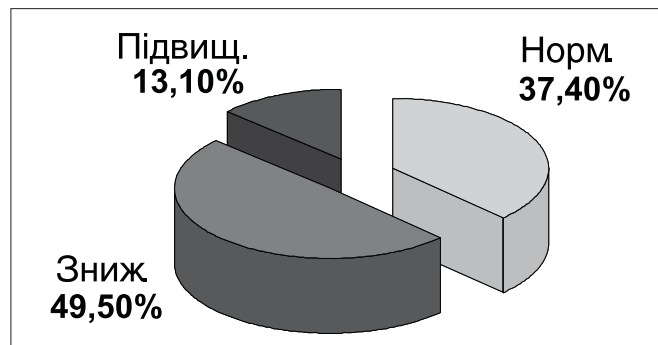


Рис. 3. Розподіл хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від концентрації ЕРП у плазмі крові

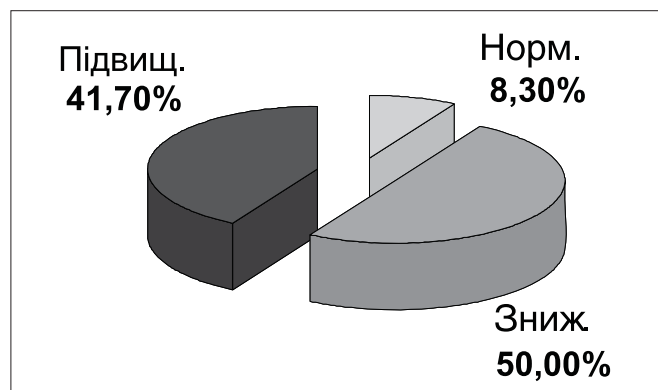


Рис. 4. Розподіл хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ залежно від концентрації ЕРП у плазмі крові

судини інших органів. Спазм еферентної артерії виражений більше, ніж аферентної. Це супроводжується значним підвищенням внутрішньоклубочкового гідростатичного тиску. Однак очікуваного в подібних випадках збільшення клубочкової фільтрації не спостерігається, оскільки одночасно знижується коефіцієнт ультрафільтрації внаслідок скорочення клітин мезангіуму. ЕТ1 має антинатрійуретичний ефект, що реалізується при констрикції артерій клубочків нирок, а також безпосередній констрикторний вплив на судинну стінку як артерій, так і вен. Таким чином, підвищення концентрації ЕТ1 сприяє розвитку гіперперфузії та гіпофільтрації у нирках. Гіперперфузія ниркової тканини призводить до порушення синтезу ЕРП і розвитку анемії.

За даними нашого дослідження, у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС ендотеліальна дисфункція була виражена значно більше порівняно з хворими похилого віку з ХСН без анемії при однаковій тривалості захворювання. Вже при II ФК ХСН при збереженій ФВ ЛШ виявлено рівень ЕТ1 в 1,5 раза більший, ніж у групі порівняння. Рівень ЕТ1 у хворих з III-IV ФК ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та АС був удвічі більшим, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Імунозапальна активація при КРАС

Підвищення продукції цитокінів вважається одним з головних механізмів, що призводять до розвитку анемії у хворих на ХСН. Прозапальні цитокіни впливають на експресію гена ЕРП, пригнічують утворення еритроцитів у кістковому мозку і блокують метаболізм заліза в ретикулоендотеліальній системі. ФНП α здатний не тільки викликати імунодепресію, а й знижувати рівень ЕРП, пригнічувати еритропоез і життєздатність еритроцитів через порушення функції кісткового мозку. Активація ФНП α знижує також чутливість рецепторів до ЕРП, порушує звільнення й утилізацію заліза. А. Volger et al. вивчали популяцію хворих з тяжкою серцевою недостатністю і продемонстрували тісний взаємозв'язок рівня циркулюючого ФНП α та інших маркерів активації цитокінів з рівнем Нб, підтвердивши зв'язок анемії у таких пацієнтів із ступенем імуного запалення. Було доведено, що ФНП α призводить до збільшення концентрації феритину у плазмі, ізолюючи залізо в макрофагах та перешкоджаючи його звільненню з шлунково-кишкового тракту [24]. Аналогічні співвідношення виявила група А. Deswal під час аналізу даних дослідження VEST [26]. Інші дослідники стверджують, що ФНП α сприяє збільшенню білка гострої фази – α_1 -анти-трипсину, який пригнічує еритропоез шляхом зв'язування феритину з рецепторами до трансферину. Таким чином, кінцевим результатом різноманітного цитокін-індукованого впливу на обмін феритину є порушення звільнення заліза з феритину, притаманне АХЗ та КРАС.

За нашими даними, рівень ФНП α у досліджених пацієнтів з ХСН, збереженою ФВ ЛШ і II, III та IV ФК значно і достовірно перевищував референтні значення – відповідно у 3,8; 4,1 та 4,9 раза (рис. 5, 6). У хворих з II, III та IV ФК, ХСН зі зниженою ФВ ЛШ рівень ФНП α виявився більшим за референтні значення відповідно у 3,9; 4,8 і 5,2 раза. Одержані результати свідчать про активацію імуномедіаторів у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС пропорційно зростанню ФК ХСН. Це підтверджують позитивні кореляційні зв'язки між ФК ХСН і ФНП α у хворих похилого віку як зі збереженою ($r=+0,671$; $p<0,05$), так і зі зниженою ФВ ЛШ. Зазначене вище обґрунтовує концепцію про порушення кардіоренальних взаємозв'язків у хворих похилого віку з ХСН як пускового механізму АС.

Ми провели кореляційний аналіз у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС і виявили достовірний ($p<0,001$) негативний зв'язок між ФНП α і Нб ($r=-0,821$), гематокритом ($r=-0,532$), рівнем сироваткового заліза ($r=-0,617$). Це підтверджує

участь ФНП α в патогенезі анемії у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Наше дослідження свідчило про достовірний ($p<0,001$) позитивний кореляційний зв'язок між ФНП α і феритином ($r=+0,723$) у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. Отримані дані свідчать про участь цього цитокіну в механізмах порушення метаболізму заліза та пригнічення еритропоезу.

Лікування анемічного синдрому у хворих на ХСН

Згідно з чинними Європейськими рекомендаціями лікування, спрямоване на корекцію анемії, при ХСН не стандартне. Серед потенційно можливих способів збільшення продукції еритроцитів розглядається використання еритропоетин-стимулюючих агентів зазвичай у поєднанні з препаратами заліза [32].

Вперше про досвід застосування рекомбінантного ЕРП у хворих на ХСН повідомили Silverberg et al., котрі у результатах двох послідовних досліджень показали сприятливий вплив цього засобу на серцево-судинні сурогатні кінцеві точки (ФВ ЛШ, ФК за NYHA, толерантність до фізичного навантаження), а також, що не менш важливо, на функцію нирок [46, 48].

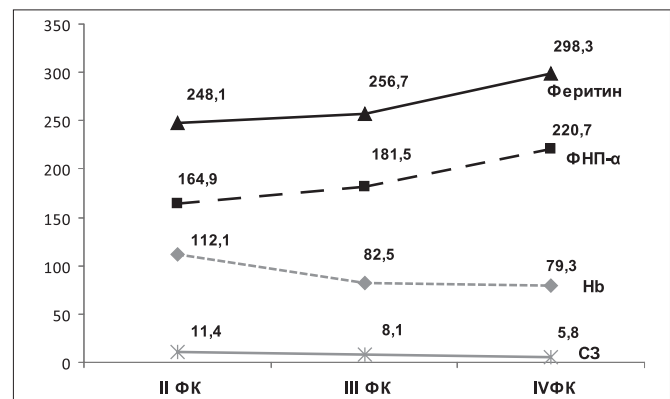


Рис. 5. Рівень ФНП α та показників еритропоезу: гемоглобіну, сироваткового заліза, феритину у хворих зі збереженою ФВ ЛШ

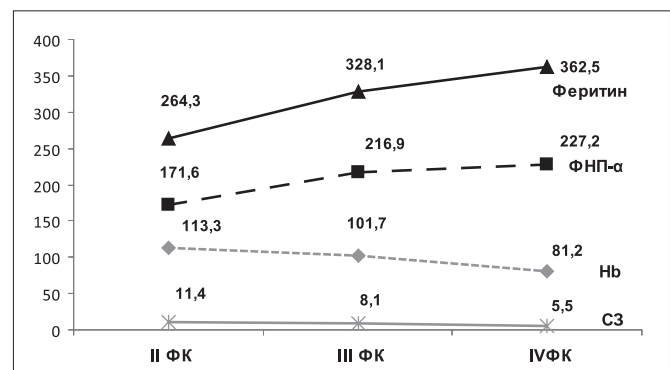


Рис. 6. Рівень ФНП α та показників еритропоезу: гемоглобіну, сироваткового заліза, феритину у хворих зі зниженою ФВ ЛШ

Грунтуючись на цих результатах, Mancini et al. провели сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження 26 хворих на ХСН (гематокрит <35%; креатинін сироватки <25 мг/л). Пацієнти одержували ЕРП підшкірно у дозі 5000 Од 3 рази на тиждень з метою досягнення рівня гематокриту 45% протягом 3 міс. Особи, які одержували ЕРП, також додатково застосовували препарат заліза per os 325 мг і фолієву кислоту 1 мг щодня. ЕРП-терапія супроводжувалася достовірним збільшенням гемоглобіну і максимального споживання порівняно з групою плацебо [36]. Проте застосування ЕРП може супроводжуватися погіршенням перебігу артеріальної гіпертензії та тромботичними ускладненнями [2, 18]. Нещодавно оприлюднено результати двох великих багатоцентрових досліджень II фази, під час яких оцінювали вплив дарбепоєтину- α на сурогатні кардіоваскулярні кінцеві точки у пацієнтів із серцевою недостатністю, які показали, що лікування дарбепоєтином було безпечним, рівень Нв ефективно підвищився, поліпшилися клінічний статус і толерантність до фізичного навантаження [51]. Згадані дослідження становили основу недавнього метааналізу, у якому розглянуто результати п'яти рандомізованих досліджень, усього оцінено дані 650 пацієнтів, з них 363 лікувалися ЕРП і 287 – плацебо. Лікування ЕРП було пов'язане зі значно нижчим ризиком госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Жодних істотних відмінностей між двома групами щодо прогнозу смерті, виникнення гіпертензії або венозного тромбозу не виявили [52]. Ще один метааналіз семи рандомізованих контрольованих досліджень еритропоєтин-стимулюючих агентів у 678 пацієнтів із ХСН й АС продемонстрував вірогідно сприятливий вплив такого лікування на серцеву функцію і толерантність до фізичного навантаження, однак достовірного позитивного ефекту на клінічний прогноз не виявили [23]. Передбачається, що велике дослідження III фази захворюваності та смертності RED-HF (планується дослідити 2600 пацієнтів) надасть важливу інформацію про безпечність та ефективність дарбепоєтину при ХСН й анемії [37]. В експерименті на моделях тварин застосування ЕРП під час серцевої ішемії/реперфузії призводило до зменшення розміру інфаркту та покращувало гемодинамічні параметри ЛШ [34]. Виходячи з уявлень про можливий антиапоптотичний ефект ЕРП і його здатність стимулювати мобілізацію ендотеліальних клітин-попередників, успішно проведено невелике дослідження безпеки і переносимості внутрішньовенного дарбепоєтину у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [35].

Використання препаратів заліза без ЕРП також вивчали у пацієнтів із ХСН й АС. Так, лікування

внутрішньовенним залізом без ЕРП істотно зменшило рівень N-термінального попередника натрійуретичного пептиду В типу і запальний статус у пацієнтів із ХСН, анемією та помірним зниженням ШКФ; цей ефект супроводжувався покращенням функції серця, толерантності до фізичного навантаження, функції нирок і кращою якістю життя [47]. Volger et al. отримали аналогічні результати і показали, що внутрішньовенне лікування тільки залізом привело до збільшення концентрації Нв. У цьому дослідженні у 44% пацієнтів виявили дефіцит заліза і, як і очікувалося, саме у них був найбільший приріст Нв у відповідь на лікування. Примітно, що навіть у незалізодефіцитній групі в результаті лікування препаратами заліза відбулося незначне збільшення Нв [25].

Застосування нами комплексного підходу до тривалого лікування пацієнтів із ХСН й АС запобігало прогресуванню ХСН, забезпечувало перехід на один ФК за NYHA нижче і в середньому на 4 тижні пришвидшувало підвищення рівня Нв до 120 г/л (рис. 7, 8).

На завершення зазначимо, що для уточнення всіх патогенетичних ланок кардіоренального анемічного синдрому і розробки патогенетично обґрунтованої терапії хворих із ХСН та проявами кардіоренального анемічного синдрому, очевидно, необхідно подальше вивчення таких аспектів, як механізми недостатнього використання заліза з його

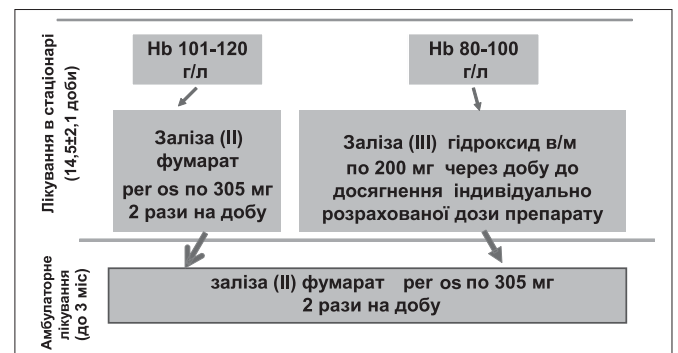


Рис. 7. Корекція АС залежно від рівня гемоглобіну

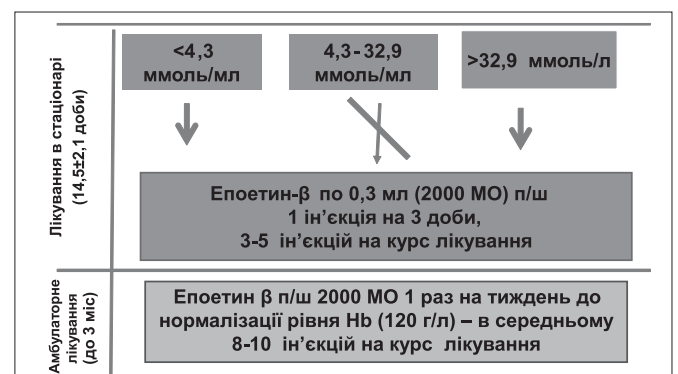


Рис. 8. Корекція АС залежно від рівня ЕРП

депо у процесі еритропоезу, механізми розвитку еритропоедин-резистентності та можливі порушення системи еритропоезу у цього контингенту хворих.

Література

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН/Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4. – № 5. – С. 224-228.
2. Бакшеев В.И., Коломеев Н.М. Эритропоедин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы)// Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 30-37.
3. Василенко В.А. Особливості діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності з проявами анемічного синдрому у хворих похилого віку: автореферат на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук. В.А. Василенко: Дніпропетровськ, – 2009. – 23 с.
4. Ватутин Н.Т., Скляная Е.В., Кириенко Т.С. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью// Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 3. – С. 111-116.
5. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность у больных в возрасте старше 70 лет: особенности патогенеза, диагностики и фармакотерапии// Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 4. – С. 126-131.
6. Дядык А.И. Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы// Серцева недостатність. – 2009. – № 2. – С. 10-19.
7. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые риски: поиск решений// Здоров'я України. – 2007. – № 12/1. – С. 16-17.
8. Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Фомин В.В., Милованова Л.Ю. Кардиоренальный анемический синдром: клиническое значение и принципы терапии// Тер. архив. – 2005. – Т. 77. – № 6. – С. 82-87.
9. Коваленко В.Н., Виктор А.П. Компендиум 2009. – Лекарственные препараты// К.: МОРИОН. – 2009.
10. Коркушко О.В., Визир А.В., Кулинич Р.Л., Приходько И.Б. Патологические аспекты нарушения функционального состояния почек при гипертонической болезни – роль дисфункции сосудистого эндотелия// Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 2. – С. 39-42.
11. Макарова Н.А., Шапошник И.И., Захаров Ю.М. Эритропоедин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью// Клиническая медицина. – 2009. – № 3. – С. 31.
12. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний)// Клин. фармаколог. – 2002. – № 11(3). – С. 16-18.
13. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек// Тер. архив. – 2004. – № 6. – С. 39-46.
14. Серкова В.К., Горобець Н.М. Рівень ендотеліну 1 в крові хворих на гіпертонічну хворобу та при артеріальній гіпертензії, зумовлених захворюваннями нирок// Укр. тер. журн. – № 1. – 2005. – С. 8-10.
15. Тареев Е.М. Анемия брайтиков// М. – 1929. – Издательство факультетской клиники 1 МГУ.
16. Терещенко С.Н., Атрощенко Е.С., Ускач Т.М. и др. Анемия как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространенность, прогноз и лечение// Тер. архив. – 2008. – № 9. – С. 90-95.
17. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН// Сердечная недостаточность. – 2006. – № 3. – С. 112-115.
18. Шилов А.М., Мельник М.В., Ким И.Р. и др. Особенности лечения ИБС на фоне анемического синдрома различной этиологии// Трудный пациент. – 2006. – № 10. – С. 23-27.
19. Шилов А.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек// Тер. архив. – 2007. – № 6. – С. 75-78.
20. Шутов А.М., Тармонова Л.Ю., Чернышева Е.В. и др. Кардиоренальный анемический синдром// Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8. – № 4. – С. 350-354.
21. Androne A.S., Katz S.D., Lund L. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure// Circulation. – 2003. – № 107. – P. 226-229.
22. Barkis G.G., Ryz E. The message for world kidney day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented// Kidney Int. – 2009.
23. Bo Jin, Xiping Luo, Haihong Lin, Jian Li. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure// Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12 (3). – P. 249-253.
24. Bolger A.P., Doehner W., Sharma R. et al.// Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. H1570 – H1571.
25. Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S. et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure// J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48(6). – P. 1225-1227.
26. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al.// Circulation. – 2001. – № 103. – P. 2055-2059.
27. Glynn L.G., Reddan D., Newell J. et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study// Nephrol. Dial. Transplant. – 2007. – Vol. 22. – P. 2586-2594.
28. Gromie N. Anemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes?// Heart. – 2002. – Vol. 87. – P. 177-178.
29. Groeneweld H.F., Januzzi J.L., Damman K. et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis// J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 818-827.
30. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization// N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296-1305.
31. Go A.S., Yang J., Ackerson L.M. et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study// Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2713-2723.
32. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008// Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2389-2442.
33. Izaks M.K., Westendorp R.G., Knook D.L. The definition of anemia in older person// JAMA. – 1999. – Vol. 281. – P. 1714-1717.
34. Lipsic E., Schoemaker R.G., van der Meer P. et al. Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia: from bench to bedside// J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2161-2167.
35. Lipsic E., van der Meer P., Voors A.A. et al. A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alfa in patients with acute myocardial infarction: a randomized feasibility and safety study// Cardiovasc. Drugs Ther. – 2006. – Vol. 20. – P. 135-141.
36. Mancini D.M., Ratz S.D., Lang C.C. et al. The Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 294-299.
37. McMurray J.J.V., Anand I.S., Diaz R. et al. on behalf of the RED-HF Committees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in heart failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial// Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 795-801.
38. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure// N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1651-1658.
39. Pitt B. et al. On behalf of ELITE II Study Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1582-1587.
40. Predictor of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)// Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. 849-855.
41. P. van der Meer, D.J. van Veldhuisen. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure// Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 1808-1812.
42. Ronco C., Haapio M. Cardiorenal syndrome// J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1527-1539.
43. Silverberg D.S., Wexler D., Blut B. et al. Anemia in chronic kidney disease and congestive heart failure// Blood. Purif. – 2003. – Vol. 21. – P. 1-6.
44. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.S. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease// Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2154-2169.
45. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist?// Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 126-134.
46. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron?// J. Nephrol. – 2004. – Vol. 17(6). – P. 749-761.
47. Toblli J.E., Lombrana A., Duarte P. et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency// J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 1657-1665.
48. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure// N. Engl. J. Med. -1991. – Vol. 325. – P. 292-302.
49. van der Meer P., Lipsic E., Westenbrink B.D. et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure// Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1743-1747.
50. van der Meer P., Lok D.J., Januzzi J.L. et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients// Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 1510-1515.
51. van Veldhuisen D.J., Dickstein K., Cohen-Solal A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia// Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2208-2216.
52. van der Meer P., Groeneweld H., Januzzi J.L., et al. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis// Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 1278-1279. ■