

## ПУТИ КОРРЕКЦИИ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Н. А. Макарова*

ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, 454092 Челябинск, Россия

*Цель работы — разработка патогенетических подходов к коррекции нарушений механизма регуляции эритропоэза при различных формах ишемической болезни сердца (ИБС).*

*Обследовали 20 больных с инфарктом миокарда с зубцом Q и 52 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза. В подгруппе ХСН 26 больных страдали анемией. Контрольную группу составили 10 добровольцев, не имевших признаков патологии сердечно-сосудистой системы и анемии. Проанализировали значение показателей периферической крови и обмена железа, уровни маркеров воспаления и эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови.*

*Повышенные концентрации фактора некроза опухолей  $\alpha$  в крови ингибируют синтез ЭПО почками у подавляющего большинства больных ИБС. Низкая продукция прогепцидина сопровождается повышенным уровнем ЭПО и низким содержанием железа в крови. Развитие анемии при ХСН может быть обусловлено не только воспалением, но и истощением запасов железа в организме.*

*Коррекция дизрегуляции эритропоэза при ИБС должна проводиться с учетом указанных механизмов. Для каждого случая предложены конкретные рекомендации.*

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, дизрегуляция эритропоэза, эритропоэтин

### METHODS FOR THE CORRECTION OF DYSREGULATED ERYTHROPOESIS IN CORONARY HEART DISEASE

*N.A. Makarova*

Chelyabinsk State Medical Academy

*Aim — to develop pathogenetic methods for the correction of dysregulated erythropoiesis in coronary heart disease (CHD).*

*20 patients with myocardial Q-infarction and 52 ones with chronic CHD. 26 patients of the CHD group suffered anemia. Ten volunteers without signs of cardiovascular pathology served as controls. Characteristics of peripheral blood and iron metabolism, serum levels of inflammation markers and erythropoietin (EPO) were measured.*

*In most CHD patients elevated levels of TNF- $\alpha$  inhibited hepatic synthesis of EPO. Low hepcidin production was associated with increased EPO levels and low iron content in blood. Anemia developing in CHD patients may cause not only inflammation but also depletion of iron reserves.*

*Correction of dysregulated erythropoiesis in coronary heart in CHD must be performed with due regard for the above mechanisms on an individual basis.*

*Key words:* coronary heart disease, dysregulated erythropoiesis, erythropoietin

Ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают около 10 млн россиян старше 35 лет [1]. В структуре смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний ИБС составляет 49,3% [2]. Ведущую роль в развитии болезни играют проатерогенные и воспалительные механизмы [3, 4], приводящие к декомпенсации сердечной деятельности. Пусковым моментом ее формирования является снижение насосной функции сердца [5]. Связанная с этим системная тканевая гипоксия вызывает увеличение синтеза эритропоэтина (ЭПО) почками. Концентрация ЭПО в крови, если она достаточна для преодоления противодействия гуморальных ингибиторов, активирует эритропоэз [6]. Параллельно идущее снижение продукции гепцидина осуществляется по нескольким направлениям. Тканевая гипоксия ингибирует синтез гепцидина через вовлечение в процесс фактора, индуцируемого гипоксией (ГИФ1 $\alpha$ ) [7]. ЭПО активирует транскрипционный фактор С/ЕВР- $\alpha$ , снижая экспрессию гена прогепцидина [8, 9]. И наконец, повышенная эритропоэтическая активность костного мозга и его потребность в железе посредством эритроидного регулятора подавляют продукцию гепцидина в печени. Все вместе

это ведет к усилению всасывания железа в кишечнике и быстрой его мобилизации из внутриклеточных запасов организма для синтеза гемоглобина. Истощение адаптационных возможностей организма переводит патологический процесс на новый уровень. Нейрогуморальная гиперкомпенсация обуславливает прогрессирование сердечной недостаточности [5]. Дальнейшее снижение сердечного выброса способствует нарастанию хронической гипоксии периферических тканей и сердечной мышцы, которая усугубляет исходный иммунный дисбаланс [10]. Повышенная концентрация фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) приводит к снижению синтеза ЭПО в почках, нарушая равновесие между стимулирующими и угнетающими эритропоэз факторами в сторону его угнетения [6]. ФНО $\alpha$  оказывает также супрессивное действие на ранние эритроидные клетки-предшественницы [6, 7, 11, 12]. Совместно с интерлейкином-6 (ИЛ-6) и другими цитокинами он запускает механизмы перераспределения железа в организме. Индукция синтеза ферритина в печени вызывает усиление депонирования железа в фагоцитирующих макрофагах и снижение содержания железа в крови. В свою очередь повышенные концентрации ИЛ-6



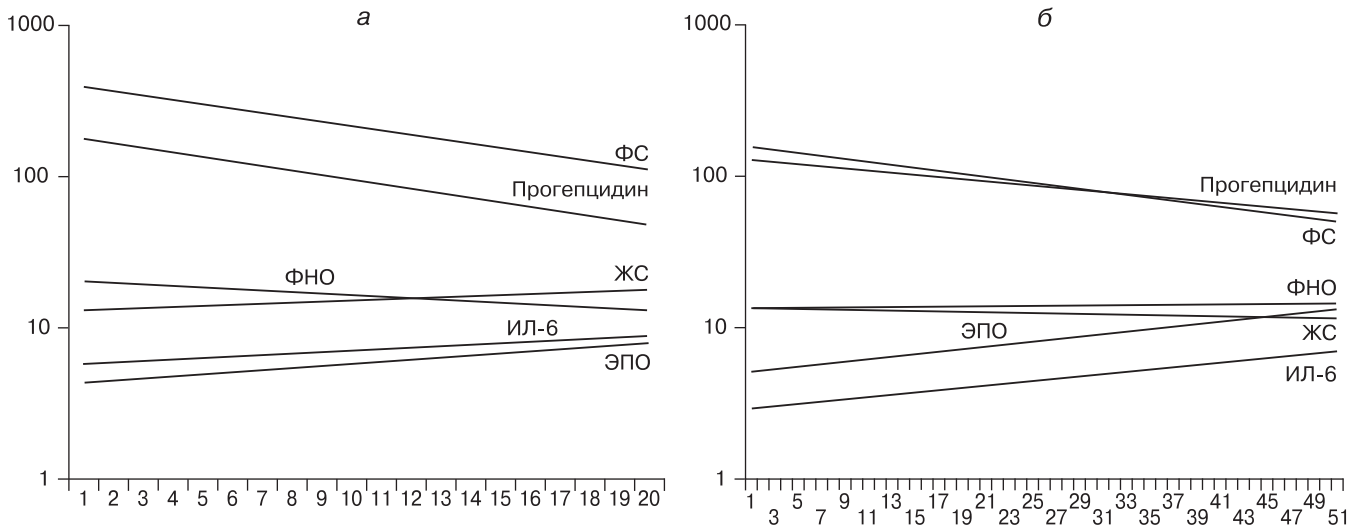


Рис. 2. Динамика исследуемых показателей у больных с ИМ (а) и ХСН (б).

По оси абсцисс — цифры кодируются фамилии больных; по оси ординат — значения показателей: FC — нг/мл, прогестин — нг/мл, ЖС — мкмоль/л, ФНО — пг/мл, ЭПО — мМЕ/мл, ИЛ-6 — пг/мл.

автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-6400. Количество ретикулоцитов подсчитывали в промилле (окраска препаратов бриллиантовым крезиловым синим). Концентрацию железа в сыворотке крови (ЖС) и ее общую железосвязывающую способность измеряли колориметрическим методом (набор реагентов «Витал»). Рассчитывали степень насыщения трансферина железом. Методом двухсайтового твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни ферритина (тест-система ORGENTEC, Германия), содержащая поликлональные антитела к ферритину), ЭПО (набор реактивов Biomerica, США), содержащий моноклональные антитела к ЭПО), ФНО $\alpha$  (тест-система Biosource, содержащая моноклональные антитела к ФНО $\alpha$ ), ИЛ-6 (тест-система Biosource (США), содержащая моноклональные антитела к ИЛ-6) и прогестина — предшественника зрелого биоактивного гепсидина (набор реактивов IBL, Германия, содержащий поликлональные антитела к прогестину). Статистическую обработку результатов проводили в приложении MS Excel 2004 for Mac. Показатели в таблице представлены как  $\bar{X} \pm \sigma$  при  $p < 0,05$ , где  $\bar{X}$  — среднее выборочное и  $\sigma$  — стандартное отклонение. Для сравнения 1-й и 2-й групп с контрольной использовали критерий Даннета. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Построение графиков экспериментальных зависимостей (рис. 2) осуществляли методом выравнивания (сглаживания) результатов наблюдений.

### Результаты и обсуждение

Показатели периферической красной крови и обмена железа, а также уровни цитокинов у больных ИБС и в контрольной группе представлены в таблице. Сывороточные уровни провоспалительных цитокинов в 57 из 72 случаев превышали контрольные значения. Несмотря на имеющееся воспаление, циркуляторная гипоксия увеличивала продукцию ЭПО в организме у 23 больных. Повышенные уровни ЭПО в крови (от 11,63 до 43,02 мМЕ/мл) зарегистрированы у 5 из 20 больных с ИМ и у 18 из 52 больных с ХСН (у 10 с анемией). По мере снижения концентрации ФНО $\alpha$  отмечался рост уровней ЭПО в крови больных с ИМ и ХСН (см. рис. 2 и 3). Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [14, 15]. Низкие и совпадающие с контролем уровни ЭПО в крови остальных 49 больных могут свидетельствовать о подавляющем влиянии ФНО $\alpha$  на его синтез почками. Экспериментально

доказана способность ФНО $\alpha$  вызывать дозозависимое ингибирование экспрессии ЭПО-гена и ЭПО-рецептора [7]. ЭПО является главным регулятором регенераторной активности эритропоэза. Для поддержания нормального эритропоэза и концентрации гемоглобина необходим титр ЭПО 10—15 мМЕ/мл [16]. Вместе с тем у 6 из 10 больных с анемией (при уровне гемоглобина от 87 до 114 г/л) значения гормона не превышали 15,51 мМЕ/мл. Неадекватная секреция ЭПО не перекрывала угнетающего действия ФНО $\alpha$  на костный мозг, поскольку не было выявлено признаков стимуляции эритропоэза. У больных с ИМ и ХСН количество ретикулоцитов не отличалось от такового в контроле (см. таблицу). Кроме того, активация ФНО $\alpha$  в организме больных, вероятно, снижала чувствительность эритроидного ростка костного мозга к ЭПО.

Эритропоэтическая активность костного мозга зависит не только от уровня продукции ЭПО, но и от концентрации железа в крови. На фоне воспаления и гипоксии повышенные концентрации прогестина в крови наблюдались у 7 из 20 больных с ИМ и у 5 из 52 больных с ХСН. Выявлена обратная зависимость уровней ИЛ-6 и прогестина, уровней ЭПО и прогестина в обеих группах больных ИБС (см. рис. 2 и 3). Следовательно, воспалительный путь регуляции синтеза прогестина не являлся ведущим. Наиболее низкие значения прогормона в крови отмечены у 8 больных с ХСН, из которых 6 страдали анемией. Ранее доминантное ингибирование гемической гипоксией продукции гепсидина продемонстрировано в исследовании М. Matsumoto и соавт. [17]. У больных с ХСН и анемией сывороточные концентрации гепсидина-25 коррелировали с показателями ЭПО, а не ИЛ-6 [17].

Гепсидин, взаимодействуя с клеточным экспортером железа — ферропортином, поддерживает нормальные внеклеточные концентрации железа в организме [7]. При анализе полученных значений показателей обмена железа обнаружена обратная зависимость уровней прогестина и ЖС у больных с ИМ (см. рис. 2). Напротив, у больных с ХСН при снижении концентрации прогестина в крови снижались и уровни ЖС (см. рис. 3). Гипоферемия выявлена у 6 больных с ИМ и у 33 больных с ХСН (в том числе у 17 с анемией). Параллельно уровню прогестина в крови больных как с ИМ, так и с ХСН снижался уровень FC (см. рис. 2 и 3). Низкие значения FC зарегистрированы у 8 больных с ХСН, из них у 6 с анемией. Дефицит железа мог являться причиной снижения чувствительности эритроидных клеток к ЭПО, способствуя сохранению анемии.

Таблица 1. Значения исследуемых показателей у больных ИБС и в контрольной группе

Показатель	1-я группа — ХСН (n = 52)	2-я группа — ИМ (n = 20)	Контрольная группа (n = 10)
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> л	4,31±0,20	4,84±0,22	4,51±0,24
Гемоглобин, г/л	125,25±5,12	146,85±6,64	139,50±6,23
Гематокрит, %	37,48±1,51	41,35±1,94	39,31±1,88
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците, пг	29,90±2,05	30,41±0,97	30,99±1,11
Ретикулоциты, %	3,33±1,11	3,17±1,83	2,61±0,59
ЖС, мкмоль/л	14,34±2,06	16,87±3,62	19,90±3,15
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	45,60±4,18	45,58±6,40	54,23±11,65
Степень насыщения трансферрина железом, %	31,69±3,78	35,36±6,31	38,26±5,04
ФС, нг/мл	110,13±24,80	250,36±92,46	138,83±99,02
Прогепцидин, нг/мл	84,90±6,89	107,44±40,95	85,70±13,99
ИЛ-6, пг/мл	8,91±4,59	17,44±13,55	2,09±0,71
ФНО $\alpha$ , пг/мл	14,55±1,71	22,07±12,66	8,71±2,08
ЭПО, мМЕ/мл	10,08±2,53	7,82±3,13	5,38±2,14

Примечание: Не выявлено статистически значимых различий в подгруппах ИМ, ХСН и контрольной группе при  $p < 0,05$ .

Таким образом, в результате проведенного исследования отмечены следующие закономерности. Повышенные концентрации ФНО $\alpha$  в крови ингибируют синтез ЭПО почками у подавляющего большинства больных ИБС. Низкая продукция прогепцидина сопровождается повышенным уровнем ЭПО и низким содержанием железа в крови. Отсутствие реакции костного мозга на ЭПО при ХСН и анемии, возможно, обусловлено истощением запасов железа в организме.

#### Выводы

1. Препараты, стимулирующие эритропоэз, малоэффективны на фоне абсолютного дефицита железа в организме.

2. Коррекция дисрегуляции эритропоэза должна предусматривать комбинированную терапию препаратами

ми железа и эритропоэтина. При низких уровнях железа в сыворотке крови, ферритина и эритропоэтина вначале назначали препараты железа, затем — эритропоэтина; при низком или нормальном уровне эритропоэтина и нормальном содержании железа в крови — препараты эритропоэтина с контролем уровня ферритина; при уровне ферритина ниже нормы следует добавить к терапии препараты железа.

3. Наличие признаков абсолютного дефицита железа и повышенный уровень эритропоэтина в крови являются показанием для монотерапии препаратами железа.

4. При нормальных запасах железа в организме и нормальном или повышенном уровне эндогенного эритропоэтина целесообразно ограничиться лечением основного заболевания.

#### Сведения об авторе:

Макарова Надежда Александровна — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней: zhele@list.ru

#### ЛИТЕРАТУРА

- Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г. (ред.). Кардиология: Нац. руководство. М.; 2008.
- Ощепкова Е. В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001—2006 г.г. и пути ее снижения. Кардиология 2009; 49 (2): 67—73.
- Палеев Ф. Н., Абудеева И. С., Москалец О. В. и др. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца. Кардиология 2010; 50 (2): 69—72.
- Gotsman I., Stabholz A., Planer D. et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? Isr. Med. Assoc. J. 2008; 10 (7): 494—498.
- Бойцов С. А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности. Сердеч. недостат. 2005; 6 (2): 78—83.
- Гольберг Е. Д., Крыжановский Г. Н. (ред.). Дисрегуляционная патология системы крови. М.; 2009.
- Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.; 2011.
- Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anaemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99: 4596—4601.
- Pinto J. P., Ribeiro S., Pontes H. et al. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBP-alpha. Blood 2008; 111 (12): 5727—5733.
- Поскребышева А. С., Гриневич В. В., Смурова Ю. В. и др.

- Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Успехи физиол. наук 2003; 34 (3): 3—20.
- Murphy N. F., McDonald K. Treatment of anaemia in chronic heart failure optimal approach still unclear. Eur. Heart J. 2007; 28 (1): 2185—2187.
- Wexler D., Silverberg D., Blum M. et al. Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. Nephrol. Dial. Transplant. 2005; 20 (Suppl.): 11—15.
- Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердеч. недостат. 2010; 11 (1): 3—62.
- Захаров Ю. М., Макарова Н. А. О соотношении уровней эритропоэтина и опухольнекротизирующего фактора- $\alpha$  в плазме крови при острой сердечной недостаточности. Вестн. Урал. мед. науки 2009; 2 (25): 90—92.
- Макарова Н. А., Захаров Ю. М. Соотношения структурно-функционального состояния миокарда и уровней эритропоэтина, опухольнекротизирующего фактора- $\alpha$  в крови при сердечной недостаточности. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова 2011; 97 (8): 877—884.
- Луговская С. А. Патогенез и диагностика анемии при хронических заболеваниях. Клини. лаб. диагн. 1997; 12: 1922.
- Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kawabata M. et al. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. Circulation 2010; 74 (2): 301—306.

Поступила 28.03.12