DOI: 10.28996/2618-9801-2021-1-90-97

Прогностическое значение эндогенного эритропоэтина при хронической сердечной недостаточности

Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, А.С. Подусов

Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432063, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42, Российская Федерация

The prognostic value of endogenous erythropoietin in chronic heart failure

E.V. Efremova, A.M. Shutov, A.S. Podusov

Faculty of Medicine of Ulyanovsk State University, 42 L. Tolstoy str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, фактор, индуцируемый гипоксией-1, хронический кардиоренальный синдром*

Реферат

Наличие коморбидности, в том числе хронической болезни почек (ХБП) и анемии, ухудшает прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). При хроническом кардиоренальном синдроме (КРС) гипоксия, обусловленная ХСН, влияет на образование эндогенного эритропоэтина (эЭПО). Однако прогностическая ценность эндогенного ЭПО у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП остается недостаточно изученной.

Цель: **определить прогностическое значение эндогенного ЭПО у больных с ХСН.**

Материалы и методы: **обследовано 80 больных с ХСН (48 женщин, средний возраст 70,1±9,7 лет). ХСН диагностировали в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО (2016). ХБП диагностировали согласно критериям KDIGO (2012). Были оценены уровни эЭПО, фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1), N-концевого пропептида натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP) в сыворотке крови. Период наблюдения составил 12 месяцев, первичная конечная точка – смерть.**

Результаты: **ХБП диагностирована у 49 (61,3%) больных с ХСН. Уровень эЭПО был значительно выше в группе умерших пациентов с ХСН, чем у выживших – 16,92 (ИКР 5,43; 64,57) и 5,76 (ИКР 1,71; 8,85) мМЕ/мл соответственно, p=0,0004, как и уровень NT-proBNP – 1126,3 (ИКР 551,8; 2750,0) и 162,1 (ИКР 135,0; 930,7) пг/мл соответственно, p<0,0001 и уровень HIF-1 – 0,08 (ИКР 0,06; 0,11) и 0,05 (ИКР 0,04; 0,07) нг/мл соответственно, p=0,01. Многофакторный регрессионный анализ показал наличие независимой связи между уровнем эЭПО и выживаемостью больных (R=0,37, ß=0,32, p=0,007).**

Выводы: **уровень эЭПО у больных с ХСН синдромом имеет независимую и более тесную связь со смертностью больных, чем традиционный маркер тяжести и прогноза ХСН – NT-proBNP.**

Abstract

Comorbidity including chronic kidney disease (CKD) and anemia worsens the prognosis in patients with chronic heart failure (CHF). In patients chronic cardiorenal syndrome (CRS), hypoxia caused by CHF affects the formation of endogenous erythropoietin (eEPO). However, the predictive value of eEPO in patients with CHF, depending on CKD, have not been insufficiently studied.

The aim **of this study was to investigate the prognostic value of eEPO in patients with CHF.**

Materials and methods. **80 patients with CHF (48 women, mean age 70.1±9.7 years) were examined. CHF was carried out according to the recommendations for the diagnosis and treatment of CHF of the**

Адрес для переписки: *Ефремова Елена Владимировна*
e-mail: *lena_1953@mail.ru*

Corresponding author: *Zemchenkov Alexander*
e-mail: *lena_1953@mail.ru*

Russian Society of Heart Failure Specialists (OSSN) and the Russian Society of Cardiology (RKO, Clinical Guidelines. Chronic heart failure (CHF), 2016). CKD was diagnosed and classified according to the KDIGO guidelines (2012). Serum levels of eEPO, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), N-terminal propeptide of type B natriuretic hormone (NT-proBNP) were assessed. The follow-up period was 12 months, the primary endpoint was death.

Results. **CKD was diagnosed in 49 (61.3%) patients with CHF. The eEPO level was significantly higher in the group of deceased patients with CHF than in the survivors – 16.92 (ICR 5.43; 64.57) and 5.76 (IQR 1.71; 8.85) mIU/ml, *p*=0.0004, as well as the level of NT-proBNP – 1126.3 (IQR 551.8; 2750.0) and 162.1 (IQR 135.0; 930.7) pg/ml, *p*<0.0001 and HIF-1 – 0.08 (IQR 0.06; 0.11) and 0.05 (IQR 0.04; 0.07) ng/ml, *p*=0.01. Multivariate regression analysis showed an independent relationship between the eEPO level and patient survival (R=0.37, ß=0.32, *p*=0.007).**

Conclusions. **The level of eEPO in patients with chronic heart failure has an independent and closer relationship with the mortality of patients than the traditional marker of the severity and prognosis of CHF – NT-proBNP.**

Key words: *chronic heart failure, chronic kidney disease, erythropoietin, hypoxia-1 inducible factor, chronic cardiorenal syndrome*

Введение

Несмотря на успехи в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), остается нерешенной проблема определения прогноза у больных с ХСН с высокой коморбидностью [1].

Негативное влияние анемии на прогноз ХСН хорошо известно [2], и коррекция анемии является важным компонентом лечения ХСН [3]. Лечение анемии у больных с хронической болезнью почек (ХБП) снижает заболеваемость и смертность главным образом за счет снижения сердечно-сосудистых осложнений [4]. К положительным эффектам коррекции анемии также относят улучшение качества жизни, повышение работоспособности, увеличение переносимости физических нагрузок, улучшение когнитивных функций [5]. На ранних стадиях ХБП почки сохраняют способность к синтезу и высвобождению эндогенного эритропоэтина (эЭПО) в ответ на гипоксию, в 5-й стадии ХБП наблюдается как абсолютный, так и относительный дефицит эЭПО [6, 7].

При хроническом кардиоренальном синдроме (недостаточность одного органа ведет к недостаточности другого) гипоксия, обусловленная ХСН, также будет влиять на образование эЭПО [5, 6, 8], у пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом наблюдается увеличение уровня эЭПО по сравнению с больными с ХСН без ХБП [9]. Уровень эЭПО у больных с острым коронарным синдромом является биомаркером развития острого повреждения почек (ОПП), предшествующим повышению креатинина в сыворотке крови и (или) снижению диуреза, а также смертности больных [10].

Цель данной работы – изучить прогностическое значение эЭПО у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы

Обследовано 80 больных (48 женщин и 32 мужчины, средний возраст 70,1±9,7 лет), находящихся на лечении в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова». Работа представляет собой открытое проспективное когортное исследование методом сплошной выборки. Критериями исключения из исследования являлись: декомпенсация сердечной недостаточности в течение 3-х месяцев до включения в исследование (под декомпенсацией расценивалось состояние, потребовавшее госпитализации вследствие нарастания одышки, отеков, артериальной гипотонии, тахикардии у больных с ранее диагностированной ХСН), острый инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, миокардит, инфекционный эндокардит, онкологические заболевания, заместительная почечная терапия, беременность. Срок наблюдения составил 12 месяцев. В качестве первичной конечной точки оценивалась общая смертность.

У всех больных было получено информированное согласие на проведение исследования. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

Диагностика ХСН проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО («Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), 2016 г.», при подготовке публикации учитывались клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2020 г.) [9, 11]. Для оценки функционального статуса больных использовали тест с шестиминутной ходьбой. ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) диагностировали на основании наличия симптомов и признаков сердечной недостаточности, в сочетании с ФВ левого желудочка (ЛЖ) ≥50% и повышении уровня NT-proBNP >125 пг/мл, и наличии одного из дополнительных критериев

(гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия (ЛП); диастолическая дисфункция) [11]. Все больные получали медикаментозную терапию ХСН согласно рекомендациям с учетом особенностей, обусловленных коморбидной патологией.

Хроническую болезнь почек диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) и Национальным рекомендациям (2014) [12]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по уравнению CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2011). Так как речь идет о кардиоренальном синдроме (КРС) второго типа в группу больных с КРС включали больных с ХБП, начиная с 3а стадии (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2).

Коморбидность больных оценивали с помощью модифицированного индекса коморбидности Чарлсон (Патент РФ RU 2706975) при расчете в параметр "умеренная, тяжелая болезнь почек" включали хроническую болезнь почек согласно критериям KDIGO (2012), при этом количество баллов для параметра патологии почек не менялось [13].

Всем больным было проведено общеклиническое и лабораторное обследование, электрокардиография (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в М- и В-режимах на ультразвуковом аппарате «Aloka SSD-5500» датчиком, имеющим частоту 3,5 МГц, согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [14]. Гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥115 г/м^2 у мужчин и ≥95 г/м^2 у женщин. Диастолическая функция оценивалась согласно Рекомендациям по оценке диастолической функции левого желудочка [15]. Биохимический анализ сыворотки крови проводили на анализаторе «Olympus AU 480» (Германия). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в химико-аналитической лаборатории Ульяновского государственного университета в крови были исследованы эритропоэтин (ЭПО) («Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест», каталожный номер А-8776), HIF-1 («ELISA Kit for Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF1a) (Human)», производитель «Cloud-Clone Corp.», каталожный номер SEA798Hu), N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP) («NTproBNP-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест», каталожный номер А-9102).

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ «Statistica 8.0». Характер распределения данных вариационного ряда оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий определяли при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента для связанных или несвязанных переменных. Если распределение отличалось от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения зависимых параметров при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального – критерий Вилкоксона. Проводился корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена). Для прогнозирования вероятности развития события выполняли логистический регрессионный анализ. Для выявления многомерных зависимостей между признаками использовали многофакторный регрессионный анализ. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25-й процентиль – 75-й процентиль. Различие считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

У всех обследованных больных причиной ХСН явилось сочетание ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Сорок девять (61,3%) больных имели сохраненную фракцию выброса, 22 (27,5%) – промежуточную, 9 (11,2%) – низкую фракцию выброса. Медиана модифицированного индекса коморбидности Чарлсон с учетом возраста составила 5 (ИКР 4; 6) баллов. Клиническая характеристика обследованных больных с ХСН представлена в таблице 1.

Хроническая болезнь почек наблюдалась у 49 (61,3%) больных с ХСН, из них 3а стадия наблюдалась у 36 (73,5%), 3б – у 10 (20,4%), 4 стадия – у 3 (6,1%). Средний уровень креатинина составил 129,6 (ИКР 113,1; 138,2) мкмоль/л. В группе больных с хроническим кардиоренальным синдромом уровень NT-proBNP был выше, чем у больных без ХБП – 734,3 (ИКР 163,2; 1420,5) и 143,4 (ИКР 134,3; 232,5) пг/мл соответственно, p=0,002, так же, как и эритропоэтина – 8,2 (ИКР 2,4; 16,5) и 4,9 (ИКР 1,9; 7,9) мМЕ/мл соответственно, p=0,03. Различий в значениях HIF-1 у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП выявлено не было.

За время наблюдения умерло 16 (20%) пациентов с ХСН. Уровень ЭПО был значительно выше в группе умерших пациентов с ХСН, чем у выживших – 16,92 (ИКР 5,43; 64,57) и 5,76 (ИКР 1,71; 8,85) мМЕ/мл соответственно, p=0,0004, как и уровень NT-proBNP – 1126,3 (ИКР 551,8; 2750,0) и 162,1 (ИКР 135,0; 930,7) пг/мл соответственно, p<0,0001 и уровень HIF – 0,08 (ИКР 0,06; 0,11) и 0,05 (ИКР 0,04; 0,07) нг/мл соответственно, p=0,01 (рис. 1 а, б, с).

При проведении логистического регрессионного анализа, установлено, что увеличение ЭПО более 16,19 мМЕ/мл у пациентов с ХСН ассоциировано

Таблица 1 | **Table 1**

Клиническая характеристика больных с ХСН

Clinical characteristics of patients with chronic heart failure

Параметры	Больные с ХСН (*n*=80)
Женщины, *n* (%) Мужчины, *n* (%) Возраст, M±SD, лет	48 (60) 32 (40) 70,1±9,7
Причины ХСН, *n* (%) ИБС в сочетании с АГ	 80 (100)
ФК ХСН, *n* (%) II III IV	 28 (35) 48 (60) 4 (5)
По фракции выброса ЛЖ, *n* (%) ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СНнФВ) ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ) ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ)	 9 (11,3) 22 (27,5) 49 (61,3)
Продолжительность ХСН, лет	6,3±2,9 (0,5-14,6)
Средний результат теста с 6-минутной ходьбой, м	281,3±55,2
ШОКС, баллы	6,5±2,3
Наличие АГ, *n* (%) АГ 1-й степени АГ 2-й степени АГ 3-й степени	80 (100) 3 (3,8) 15 (18,8) 53 (66,4)
ИБС, *n* (%) Инфаркт миокарда в анамнезе	80 (100) 20 (25)
Гемоглобин, г/л	133,8±23,6
Креатинин, мкмоль/л	129,6 (ИКР 113,1; 138,2)
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	58,4 (ИКР 47,4; 64,5)
ИМТ, кг/м^2	34,3±13,9
Эритропоэтин, мМЕ/мл	6,93 (ИКР 2,02; 11,6)
NT-proBNP, пг/мл	229,0 (ИКР 136,1; 1205,9)
HIF-1, нг/мл	0,06 (ИКР 0,05; 0,08)
Индекс коморбидности Чарлсон, (баллы) Индекс коморбидности Чарлсон с учетом возраста, (баллы)	2 (ИКР: 1-3) 5 (ИКР: 4-6)
Фибрилляция предсердий (по анамнезу), *n* (%) постоянная форма, *n* (%) персистирующая форма, *n* (%) пароксизмальная форма, *n* (%)	41 (51,3) 21 (26,3) 9 (11,3) 11 (13,8)
Хроническая болезнь почек, *n* (%)	49 (61,3)
Ожирение, *n* (%)	46 (57,5)
Сахарный диабет второго типа, *n* (%)	29 (36,3)
Анемия, *n* (%)	17 (21,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	13 (16,3%)
ОНМК в анамнезе, *n* (%)	11 (13,8)

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФК – функциональный класс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – Шкала Оценки Клинического Состояния больных, HIF-1 – фактор, индуцируемый гипоксией-1, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа.

Abbreviations: AH – arterial hypertension, CAD – coronary artery disease, BMI – body mass index, ACVA – stroke, GFR – glomerular filtration rate, FC – functional class, LVEF – left ventricular ejection fraction, CHF – chronic heart failure, SHOKS – Scale for the Assessment of the Clinical Condition of Patients, HIF-1 – hypoxia-1-induced factor, NT-proBNP – N-terminal propeptide of natriuretic hormone type B.

со значимым риском смерти – ОР 19,2; 95% ДИ 4,69-79,32; p<0,0001 (рис. 2).

Многофакторный регрессионный анализ, в который в качестве зависимой переменной включали выживаемость пациентов, а в качестве независимых переменных уровень гемоглобина, NT-proBNP, скорость клубочковой фильтрации, фракцию выброса левого желудочка, результаты теста с шестиминутной ходьбой, показал, что смертность больных прямо и независимо от других параметров связана с уровнем эЭПО (R=0,37, ß=0,32, p=0,007) (табл. 2).

Обсуждение

Ответ почек на гипоксию в виде образования эритропоэтина зависит от степени снижения функции

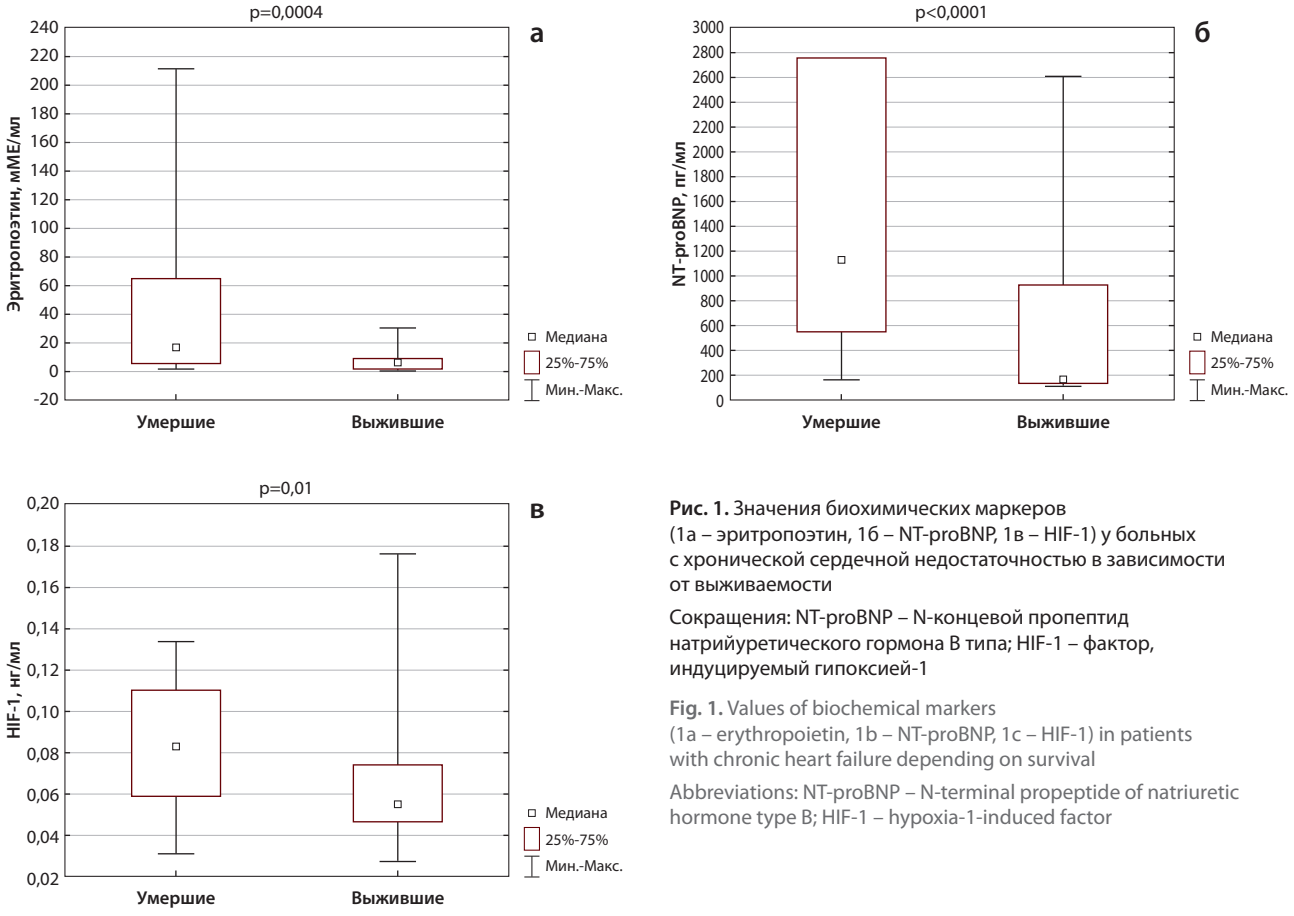


Рис. 1. Значения биохимических маркеров (1а – эритропоэтин, 1б – NT-proBNP, 1в – HIF-1) у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от выживаемости

Сокращения: NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа; HIF-1 – фактор, индуцируемый гипоксией-1

Fig. 1. Values of biochemical markers (1a – erythropoietin, 1b – NT-proBNP, 1c – HIF-1) in patients with chronic heart failure depending on survival

Abbreviations: NT-proBNP – N-terminal propeptide of natriuretic hormone type B; HIF-1 – hypoxia-1-induced factor

почек – при клиренсе креатинина ниже 40 мл/мин возникает функциональный дефицит эндогенного эритропоэтина [7]. Связь между уровнем эЭПО и гемоглобином прослеживается, но различается у больных с ХБП и с сохранной функцией почек [8]. Нарушение чувствительности к ЭПО может быть одной из причин отсутствия четкой зависимости между эЭПО и СКФ [16], снижение продукции ЭПО в почках может быть обусловлено нефросклерозом [17].

Ряд авторов наблюдали как повышение, так и снижение сывороточного уровня эндогенного ЭПО при хронической болезни почек [4]. При кардиоренальном синдроме с одной стороны увеличение синтеза эЭПО – компенсаторный механизмом, с другой – неадекватный ответ может иметь прогностически неблагоприятное значение [18].

Коррекция анемии у больных с хронической болезнью почек (ХБП) имеет ряд особенностей. Так, результаты трех крупных многоцентровых исследований (CHOIR, CREATE и TREAT) не подтвердили предположение о преимуществе нормализации гемоглобина у пациентов с ХБП с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений, в связи с этим, в современных рекомендациях полная коррекция уровня гемоглобина не рекомендуется [5, 6]. Для ответа почки на гипоксию критически важен фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), который регулирует транскрипцию кислород-чувствительных генов, таких как ген ЭПО. В этой связи заслуживает внимания новый класс препаратов – ингибиторов пролилгидроксилазы (HIF-PHI), реализующих действие через фактор, индуцируемый гипоксией-1 [16]. Наши предыдущие исследования

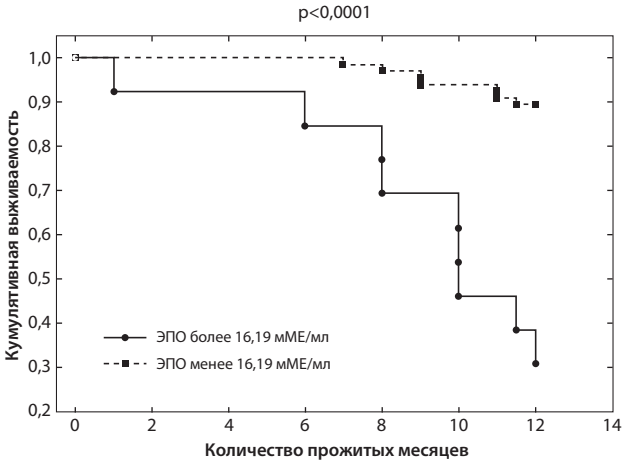


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных с ХСН в зависимости от уровня эритропоэтина (ЭПО)

Fig. 2. Cumulative survival of patients with CHF depending on the level of erythropoietin (EPO)

Таблица 2 | **Table 2**

Результаты многофакторного регрессионного анализа по оценке прогностического значения ЭПО в общей смертности у больных с ХСН

Results of multivariate regression analysis to assess the prognostic value of EPO in total mortality in patients with CHF

Зависимые переменные	БЕТА	Стандартная ошибка БЕТА	p
Тест шестиминутной ходьбы, м	-0,075	-0,71	0,48
Гемоглобин, г/л	-0,07	-0,69	0,49
Эрипоэтин, мМЕ/мл	0,32	2,79	0,007
NT-proBNP, пг/мл	0,14	1,13	0,26
HIF-1, нг/мл	0,15	1,54	0,13
ФВ ЛЖ, %	-0,08	-0,72	0,47
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	-0,18	-1,68	0,09

Примечание: *R*=0,37

Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, HIF-1 – фактора, индуцируемого гипоксией-1, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа.

Note: *R*=0.37

Abbreviations: GFR – glomerular filtration rate, LVEF – left ventricular ejection fraction, CKD – chronic kidney disease, CHF – chronic heart failure, HIF-1 – factor induced by hypoxia-1, NT-proBNP – N-terminal propeptide of natriuretic hormone type B

свидетельствуют об отсутствии четкой связи между эндогенным ЭПО и HIF-1 у больных с хроническим кардиоренальным синдромом [9].

Эритропоэтин ведет к мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток и влияет на ангиогенез и васкуляризацию [19]. Предпринимались попытки использования ЭПО для лечения больных инфарктом миокарда. Однако 5-летнее наблюдение за данной категорией пациентов, которые получали эпоэтин бета в высокой дозе коротким курсом вместе с чрескожным коронарным вмешательством, не показало улучшения результатов стандартного лечения [20]. Эксперты Кокрейновского мета-анализа по применению ЭПО у больных в критических состояниях не высказали однозначного мнения об эффективности и безопасности препаратов данной группы, сделав заключение о необходимости дальнейших исследований [21].

Прогностическое значение эритропоэтина у больных с кардиоренальным синдромом изучено недостаточно. Уровень эндогенного ЭПО повышается у больных с ХСН, при этом нет четкой зависимости с уровнем гемоглобина, но прослеживается связь с тяжестью сердечной недостаточности [22]. Лечение анемии у пациентов с ХСН препаратами ЭПО может оказать благоприятный эффект, в частности за счет увеличения переносимости физических нагрузок, повышения качества жизни, снижения апоптоза, повышения уровня оксида азота, уменьшения гипоксии миокарда [23]. Вместе с тем, нельзя игнорировать данные о том, что коррекция анемии препаратами ЭПО у больных с ХБП и ХСН приводит к увеличение содержания фактора роста фибробластов 23(FGF-23) и может повысить риск летальности (Erythropoietin in CardioRenal Syndrome, EPOCARES study) [24, 25].

Неясным остается вопрос о роли вводимого эритропоэтина *(per se)*. Эффекты эндогенного ЭПО и препаратов ЭПО могут принципиально различаться. Одной из причин резистентности к препаратам ЭПО является сочетание сердечной и почечной недостаточности, что требует повышения дозы препаратов [26] и повышает риски, связанные с терапией ЭПО (артериальная гипертензии, тромбозы, инсульты, злокачественный рост).

Прогностическое значение биомаркеров миокардиальной дисфункции анализировали при лечении анемии дарбопоэтином альфа у больных с ХСН с низкой фракцией выброса (RED-HF trial). Исследовались NT-pro-BNP, высокочувствительный тропонин, проадреномедуллин (MR-proADM), копептин, цистатин С, высокочувствительный С реактивный белок. Установлено прямое независимое прогностическое влияние NT-proBNP, также на стратификацию риска дополнительное влияние оказывал высокочувствительный тропонин [10, 29].

Полученные нами данные свидетельствуют о связи повышения уровней NT-pro-BNP, эЭПО и HIF-1 со смертностью больных, что отчетливо прослеживается при корреляционном анализе. Определение NT-pro-BNP при ХСН имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение [3, 27, 28] и широко используется в клинической практике. Однако при многофакторном анализе, в который включали как NT-pro-BNP, так и эЭПО, независимое влияние на выживаемость прослеживалось только у эндогенного ЭПО. Диапазон содержания эЭПО у обследованных больных колебался от 0,5 до 211 мМЕ/мл, и у 74 (92,5) % больных не превышал 30 мМЕ/мл, однако негативное прогностическое значение прослеживалось с 16,19 мМЕ/мл. Анемию имели 17 (21,3%) больных, что свидетельствует против ведущей роли анемии в генезе гипоксии при хроническом кардиоренальном синдроме, вероятно, гипоксия была обусловлена тяжестью сердечной недостаточности.

Заключение

Уровень эЭПО у больных с ХСН имеет независимую и более тесную связь со смертностью больных, чем общепринятый сегодня маркер тяжести и прогноза ХСН – NT-proBNP. Данное исследование имеет ряд ограничений, прежде всего – размер выборки и относительно непродолжительный период проспективного наблюдения (12 месяцев). Получен-

ные данные нуждаются в подтверждении на достаточно большом контингенте больных с ХСН, что позволит уточнить прогностически неблагоприятный уровень эндогенного ЭПО у больных с ХСН.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МК1812.2019.7) 2019 г.

This study was supported by grant "MK1812. 2019.7 2019" of the President of Russian Federation

Список литературы

1. *Fomin I. V.* Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016; 8: 7-13.

[Russian: Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8: 7-13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13

2. *Timmer S. A. J., De Boer K., Knaapen P. et al.* The potential role of erythropoietin in chronic heart failure: from the correction of anemia to improved perfusion and reduced apoptosis? J Card Fail. 2009;15(4):353-61. DOI:10.1016/j.cardfail.2008.10.024. (17)

3. Clinical guidelines for chronic heart failure, approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020: 183p.

[Russian: Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава РФ.2020: 183с.]

4. *Zahidova K.Kh.* Indexes of the erythropoietin level in the blood plasma of chronic heart failure patients with anemia. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. 2018; 29(1):11-17. DOI: jbcpp-2016-0102.

5. Association of Nephrologists of Russia, Russian Dialysis Society, Scientific Society of Nephrologists of Russia. National guidelines. Diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. Moscow, 2014, 34p.

[Russian: Ассоциация нефрологов России, Российское Диализное Общество, Научное общество нефрологов России. Национальные рекомендации. Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек. Москва, 2014, 34с.]

6. *Locatelli F., Bárány P., Covic A. et al.* ERA-EDTA ERBP Advisory Board Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(6):1346-59. DOI: 10.1093/ndt/gft033.

7. *Fehr T., Ammann P., Garzoni D. et al.* Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. Kidney International. 2004;66(3):1206-11. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00880.x.

8. *Radtke H.W., Claussner A., Erbes P.M. et al.* Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. Blood 1979 Oct;54(4):877-84.

9. *Efremova E.V., Shutov A.M., Podusov A.S. et al.* Biomarkers of myocardial and renal dysfunction in chronic heart failure. Nephrology and dialysis. 2020.22 (2): 181-188. DOI: 10.28996 / 2618-9801-2020-2-181-188

[Russian: Ефремова Е.В., Шутов А.М., Подусов А.С. и др. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности.Нефрология и диализ. 2020. 22(2):181-188. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-181-188]

10. *Menzorov M.V., Shutov A.M., Larionova N.V. and other* Prognostic value of erythropoietin in patients with acute coronary syndrome. Cardiology. 2016.56 (9): 15-20. DOI: 10.18565 / cardio.2016.9.15-20

[Russian: Мензоров М.В., Шутов А.М., Ларионова Н.В. и др. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2016. 56(9):15-20. DOI: 10.18565/cardio.2016.9.15-20].

11. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016; 37(27): 2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

12. *Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al.* National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Klinicheskaya nefrologiya. 2012; 4: 4-26. ISSN 2414-9322

[Russian: Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клиническая нефрология. 2012; 4: 4-26. ISSN 2414-9322].

13. *Efremova E.V., Shutov A.M., Sakaeva E.R.* Method for predicting the risk of death in patients with chronic heart failure. Patent for invention. RU 2706975

[Russian: Ефремова Е.В., Шутов А.М., Сакаева Э.Р. Способ прогнозирования риска смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью. Патент на изобретение. RU 2706975].

14. *Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al.* Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006; 7(2): 79-108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.

15. *Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016; 29(4): 277-314. DOI:10.1016/j. echo. 2016.01.011.

16. *Yu-Ting Chang, Ching-Chin Yang, Szu-Yu Pan et al.* DNA methyltransferase inhibition restores erythropoietin production in fibrotic murine kidneys. J Clin Invest. 2016;126(2):721-731. DOI:10.1172/JCI82819.

17. *Olmos G., Muñoz-Félix J.M., Mora I. et al.* Impaired erythropoietin synthesis in chronic kidney disease is caused by alterations in extracellular matrix composition. J. Cell. Mol. Med. 2018;22(1):302-314. DOI:10.1111/jcmm.13319

18. *Mastromarino V., Volpe M., Musumeci M.B. et al.*

Erythropoietin and the heart: facts and perspectives. Clin Sci (Lond).2011;120(2):51-63. DOI:10.1042/CS20100305

19. *van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. et al.* Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):125-33 DOI:10.1016/j.jacc.2005.03.044.

20. *Reindl M., Eitel.I, Reinstadler S.J.* Role of Cardiac Magnetic Resonance to Improve Risk Prediction Following Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. J Clin Med. 2020;9(4):1041. DOI:10.3390/jcm9041041.

21. *Mesgarpour B., Heidinger B.H., Roth D., et al.* Harms of off-label erythropoiesis-stimulating agents for critically ill people. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 2017(8): CD010969. DOI: 10.1002/14651858.CD010969.pub2.

22. *Belonje A.M.S., Voors A.A., van Gilst W.H. et al.* Congestive Heart Failure. Erythropoietin in Chronic Heart Failure. 2007;13(5):289-292. DOI:10.1111/j.1527-5299.2007.06662.x.

23. *George J., Patal S., Wexler D. et al.* Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. Arch Intern Med. 2005;165(11):1304-9. DOI:10.1001/archinte.165.11.1304.

24. *Fazlibegović E., Hadziomerović M., Corić S. et al.* Erythropoietin in cardiorenal anemia syndrome. Bosn J Basic Med Sci. 2006;6(4):36-41. DOI: 10.17305/bjbms.2006.3117.

25. *van der Putten K., Kim E Jie, Mireille E Emans et al.* Erythropoietin treatment in patients with combined heart and renal failure: objectives and design of the EPOCARES study J Nephrol. Jul-Aug 2010;23(4):363-8. DOI: 10.1038/ncpneph0655.

26. *van der Putten K., Braam B., Jie K.E.et al.* Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. Nat Clin Pract Nephrol. 2008;4(1):47-57. DOI: 10.1038/ncpneph0655.

27. *Lam C.S.P., Li Yi-H., Bayes-Genis A. et al.* The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. J Chin Med Asso. 2019;82(6):447-451. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000102.

28. *Salah K., Stienen S., Pinto Y.M., et al.* Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. Heart. 2019;105:1182-1189. DOI:10.1136/heartjnl-2018-314173.

29. *Welsh P., Kou L., Yu C. et al.* Prognostic importance of emerging cardiac, inflammatory, and renal biomarkers in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction and anaemia: RED-HF study. European Journal of Heart Failure. 2018; 20(2):268-277. DOI:10.1002/ejhf.988

Дата получения статьи: 09.12.2020
Дата принятия к печати: 11.01.2021
Submitted: 09.12.2020
Accepted: 11.01.2021