

ТРАНСПОРТНИЙ ФОНД ЗАЛІЗА ТА ІМУНОЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ І ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.12-008.46:616.61]-036.12-06:616.155.194:546.72

А. Н. Беловол, П. Г. Кравчун, Н. Г. Рындина, А. Ю. Титова, М. М. Мишина

ТРАНСПОРТНЫЙ ФОНД ЖЕЛЕЗА И ИММУНОВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Наличие микроальбуминурии и высокая активность иммунновоспаления, представленного интерлейкином-6, обладают отрицательным, синергично направленным действием на транспортный фонд железа, что подтверждается снижением уровня трансферрина у больных с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности при наличии дисфункции почек.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, анемия, трансферрин.

UDC 616.12-008.46:616.61]-036.12-06:616.155.194:546.72

O. M. Bilovol, P. G. Kravchun, N. G. Ryndina, G. Yu. Tytova, M. M. Mishina

IRON TRANSPORT FUND AND IMMUNE INFLAMMATION IN CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS WITH ANEMIC SYNDROME

The Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine

Mechanisms of anemia formation in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease are poorly understood and controversial. Disruption of iron metabolism play a role in anemia development.

The aim of the study is to evaluate iron transport fund in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease with anemia based on the study of the dynamics of transferrin and to study possible links with parameters of kidney function, immune inflammation based on the definition of proinflammatory cytokine interleukin-6.

Materials and methods. The concentration of interleukin-6, transferrin, albumin in urine were determined by immunoassay.

Results of studying the dynamics of transferrin in anemic patients with chronic heart failure and chronic kidney disease showed deep disturbances in the form of its serum concentrations reduction, which reflects the disturbances in iron transport fund.

Conclusion. Presence of anemia in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease is characterized by impaired transport fund of iron, resulting in lowering serum levels of transferrin in study cohort. Microalbuminuria and high activity of immune inflammation, presented by interleukin-6, have negative synergistic action aimed at iron transport fund, represented by transferrin, in patients with anemia that developed on the background of chronic heart failure in the presence of renal dysfunction.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, anemia, transferrin.

Згідно з результатами досліджень, анемія та ниркова дисфункція — коморбідні стани, які найчастіше виявляються у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зумовлюють несприятливий прогноз у даної когорти хворих [1]. При ХСН анемія діагностується з частотою від 4 до 55 % залежно від популяції, що вивчається, і зберігає своє несприятливе прогностичне значення як при систолічній, так і при діастолічній ХСН. Анемія, що асоціюється

з хронічною хворобою нирок (ХХН), є незалежним фактором ризику смерті протягом року серед хворих на ХСН [2; 3].

До факторів, які призводять до розвитку анемії у хворих на ХСН з нирковою дисфункцією, зараховують мальабсорбцію, серцеву кахексію, тривале застосування аспірину й інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту [4]. До іншої причини формування анемії у хворих на ХСН з нирковою дисфункцією належить висока активність маркерів імунозапа-

лення, у першу чергу фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), що призводить до розвитку порушень метаболізму заліза (Fe) [5].

В організмі людини Fe представлений у вигляді трьох основних фондів. Функціонуюче Fe знаходиться у складі гемоглобіну (Hb), залізовмісних ензимів, депоноване — у вигляді феритину та гемосидерину. Транспортна форма заліза представляє Fe у складі трансферину (Тф). За даними світової літератури, у хворих на тлі



ХСН і ХХН спостерігається порушення діяльності фондів Fe. Проте залишається дискусійним питання щодо наявності та характеру змін транспортного фонду Fe в анемічних хворих на ХСН і ХХН.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і є фрагментом теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Мета роботи — оцінка транспортного фонду Fe у хворих на ХСН і ХХН з анемією на підставі дослідження динаміки Тф та вивчення можливих зв'язків з показниками функціонального стану нирок, медіаторами імунізапалення на підставі визначення прозапального цитокіну ІЛ-6.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 129 хворих на ХСН II–IV функціонального класу (ФК) внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходилися на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік $(71,42 \pm 8,66)$ року). До основної групи увійшов 71 хворий з анемією на тлі ХСН із супровідною ХХН. Групу порівняння становили 58 хворих на ХСН без анемії. Із дослідження було виключено пацієнтів із гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарда, захворюваннями, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами, що були діагностовані напередодні або під час госпіталізації.

Функціональний клас ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Наявність і стадії ХХН визначали за класифікацією, запропонованою експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ і ухвалену 2-м з'їздом нефрологів України (2005). Діагноз анемії встановлювали згідно з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації Hb у венозній крові менш ніж 120 г/л для жінок і менш ніж 130 г/л — для чоловіків. Ступінь тяжкості анемії оцінювали за рівнем показника Hb: до легкого ступеня анемії зараховували зниження рівня Hb від 120 г/л (у жінок) або 130 г/л (у чоловіків) до 90 г/л; середнього ступеня — від 89 до 70 г/л і тяжкого ступеня — до 69 г/л і менше.

Серед причин ХХН були такі: хронічний пієлонефрит у 49 хворих, сечокам'яна хвороба у 2 хворих, діабетична та гіпертензивна нефропатія — у 34 та 65 пацієнтів відповідно. Поєднання хронічного пієлонефриту та діабетичної нефропатії діагностовано у 10 хворих, хронічного пієлонефриту з сечокам'яною хворобою у 1 пацієнта.

За лабораторними показниками, згідно з класифікацією, анемія легкого ступеня визначалась у 40 хворих, середнього ступеня тяжкості — у 21 пацієнта та тяжкого — у 10 хворих основної групи.

Усім хворим виконано клінічний і біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft–Gault. Концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 — ИФА — БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ, Росія). Для визначення концентрації альбуміну сечі імуноферментним методом використано тест-систему «Аль-

бумін — ИФА» (ТОВ НВЛ «Граунум», Харків, Україна). Наявність альбуміну сечі у діапазоні 20–200 мг/л вважали критерієм мікроальбумінурії (МАУ). Концентрацію Тф визначали імунотурбідиметричним методом за допомогою набору реагентів «TRANSFERRIN» (DIALAB, Австрія).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин і похибки середнього. Статистична значущість різних середніх визначалась за F-критерієм Фішера. Наявність взаємозв'язків між показниками визначено за допомогою кореляцій Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих основної групи, до якої увійшли пацієнти, що страждають на ХСН і ХХН з анемією, зареєстровано вірогідне зниження еритроцитів, Hb, кольорового показника (КП) та ШКФ порівняно з хворими групи порівняння, представленої хворими на ХСН без ознак анемії та ХХН. Рівень ІЛ-6, МАУ у пацієнтів основної групи вірогідно зростає при зіставленні з хворими групи порівняння. Дослідження транспортного фонду Fe, представленого Тф сироватки крові, виявило зниження рівня досліджуваного показника у пацієнтів основної групи (хворі на ХСН і ХХН з анемією), порівняно з пацієнтами групи порівняння (хворі на ХСН без ознак анемії та ХХН) (табл. 1).

Для виявлення можливих зв'язків між показниками, що вивчаються, використовували кореляційний аналіз. Виявлено обернені кореляційні зв'язки між рівнем Тф і МАУ ($r = -0,27$), ІЛ-6 ($r = -0,86$) і прямі — між рівнем Тф і Hb ($r = 0,86$), ШКФ ($r = 0,40$).

Трансферин є негативним гострофазовим протеїном, тоб-



Таблиця 1

Показники еритропоезу, функціонального стану нирок, інтерлейкін-6 і трансферин в анемічних пацієнтів, що страждають на хронічну серцеву недостатність і хронічну хворобу нирок, M±m

Показник	Група хворих на ХСН	
	з анемією та ХХН, n=71	без анемії та ХХН, n=58
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,34±0,06*	4,61±0,06
Гемоглобін, г/л	88,87±1,92*	135,40 ±1,42
КП, од.	0,780±0,005*	0,870±0,003
ШКФ, мл/(хв·1,73 м ²)	51,82±2,81*	89,70±3,52
Альбумін сечі, мг/л	93,33±6,66*	21,25±1,42
Інтерлейкін-6, пг/мл	29,49±3,24*	7,406±0,390
Трансферин, г/л	1,29±0,06*	2,78±0,27

Примітка. * — $P < 0,01$ порівняно з групою ХСН без ознак анемії та ХХН.

то захворювання, що супроводжуються високою активністю маркерів імунзапалення, мають на нього неабиякий вплив. Наявність імунзапалення у досліджуваної когорти хворих, за даними світової літератури, не викликає сумніву [5; 6]. Отримані під час кореляційного аналізу зв'язки вказують на те, що зростання активності прозапальної цитокинової ланки асоціюється з порушенням транспортного фонду Fe, що проявляється зниженням концентрації Tf, результатом чого є зниження рівня Hb. З другого боку, зв'язки між Tf і ШКФ свідчать, що зростання ниркової дисфункції супроводжується зниженням концентрації Tf. Негативні зв'язки між Tf і МАУ вказують на можливі втрати Tf із сечею, що може розглядатись як етіологічний фактор зниження рівня Tf у досліджуваної когорти хворих. Отримані нами дані не суперечать результатам В. В. Фомина, який указує на втрати Tf у складі пулу білків, що екскретуються з сечею [7].

Отже, результати проведеного дослідження вказують на те, що порушення транспортного фонду Fe може розглядатись як чинник розвитку анемії у хворих на ХСН за наявності ниркової дисфункції.

Висновки

1. Наявність анемії у хворих на ХСН із ХХН характеризується порушенням роботи транспортного фонду Fe, що проявляється у зниженні сироваткових рівнів Tf у досліджуваної когорти хворих.

2. Наявність МАУ та висока активність імунзапалення, представленого ІЛ-6, характеризуються негативною, синергічно спрямованою дією на транспортний фонд Fe, представлений Tf, у хворих з анемією, що розвинулася на тлі ХСН за наявності дисфункції нирок.

Перспективами подальших досліджень є визначення наявності та характеру дефіциту Fe у хворих на ХСН із ХХН і анемічним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – N 12. – P. 104–105.
2. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease / K. Jie, M. Zaikova, W. Marloes [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – N 25, Suppl. 6. – P. 1875–1882.
3. Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease patients / F. Shaheen, M. Z. Souqiyeh, B. A. Al-

Attar [et al.] // *J. Kidney Dis. Transpl.* – 2011. – N 22. – P. 456–463.

4. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией / Е. Н. Амосова, Л. Л. Сидорова, В. Н. Царалунга [и др.] // *Серце і судини*. – 2011. – № 3. – С. 71–80.

5. Iron Repletion in Heart Failure Patients / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – N 57. – P. 381–382.

6. Zachariah D. Managing patients with cardiorenal syndrome: time to look to the gut? / D. Zachariah, P. R. Karla // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – N 14. – P. 870–872.

7. Кардиоренальный анемический синдром: возможности коррекции с помощью железа сахарата / В. В. Фомин, Л. В. Козловская, Ю. С. Милованов [и др.] // *Клиническая нефрология*. – 2011. – № 4. – С. 73–77.

REFERENCES

1. Lipsic E., van der Meer P. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *European Journal of Heart Failure* 2010; 12: 104-105.
2. Jie K., Zaikova M., Marloes W. Westerweel P.E., Rastmanesh M., Blankestijn P.J., Boer W.H., Braam B., Verhaar M.C. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25(6): 1875-1882.
3. Shaheen F., Souqiyeh M.Z., Al-Attar B.A., Karkar A., Al-Jazairi A.M., Badawi L.S., Ballut O.M., Hakami A.H., Naguib M., Al-Homrany M.A., Barhamein M.Y., Ahmed A.M., Khardaji M.M., Said S.A. Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease patients. *J. Kidney Dis. Transpl.* 2011; 22: 456-463.
4. Amosova Ye.N., Sidorova L.L., Tsaralunga V.N., Sidorova N.N. Functional state of cardiovascular system in patients with chronic heart failure of coronary genesis and concomitant iron deficiency anemia. *Sertse i sudyny* 2011; 3: 71-80.
5. Silverberg D., Iaina A., Wexler D., Schwartz D. Iron Repletion in Heart Failure Patients. *Hypertension* 2011; 57: 381-382.
6. Zachariah D., Karla P. Managing patients with cardiorenal syndrome: time to look to the gut? *European Journal of Heart Failure* 2012; 14: 870-872.
7. Fomin V.V., Kozlovskaya L.V., Milovanov Yu.S., Milovanova L.Yu. Anemic cardiorenal syndrome: possibility of correction with iron saccharate. *Clinicheskaya nefrologiya* 2011; 4: 73-77.

Надійшла 28.09.2012

