

## Трансферрин и функциональный класс хронической сердечной недостаточности у пациентов с анемическим синдромом

Н.Г.Рындина

Харьковский национальный медицинский университет  
Харьков, Украина

Целью исследования было изучить наличие изменений транспортного фонда железа на основании определения сывороточных концентраций трансферрина и оценить возможные связи между трансферрином и маркерами иммунновоспаления на основании изучения провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. Полученные данные указывают на наличие отрицательного влияния избыточной активности провоспалительного и противовоспалительного цитокиновых звеньев на транспортную форму железа, представленную трансферрином, что сопровождается снижением уровня гемоглобина и формированием анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. У анемичных пациентов с умеренными проявлениями сердечной декомпенсации транспортная функция железа сохранена, о чем свидетельствуют уровни трансферрина, достоверно не отличающиеся от группы сравнения, представленной пациентами с хронической сердечной недостаточностью без признаков анемии. Нарастание проявлений сердечной декомпенсации у пациентов с анемическим синдромом сопровождается нарушением транспортного фонда железа, представленного трансферрином, вследствие избыточной активности цитокиновых звеньев — как провоспалительного, так и противовоспалительного.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, трансферрин.

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости населения земного

шара [5]. Основными причинами ХСН являются ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ревматическая болезнь сердца, миокардиты. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, наличие анемии рассматривается как фактор, существенным образом влияющий на клиническое течение и прогноз пациентов с ХСН [7]. Опубликованы противоречивые данные о структуре анемического синдрома у лиц с ХСН. Существует мнение о преобладании признаков анемии хронического заболевания у исследуемой когорты больных как результат функционального дефицита железа (Fe), связанного с его депонированием в клетках ретикулоэндотелиальной системы вследствие высокой провоспалительной цитокиновой активности [3, 4].

В организме человека Fe представлено в виде трех фондов. Функционирующее Fe находится в составе гемоглобина (Hb), железосодержащих энзимов, депонированное — в виде ферритина и гемосидерина. Транспортная форма представляет Fe в составе трансферрина (Тф). По данным мировой литературы, у пациентов с ХСН прослеживаются нарушения деятельности фондов Fe [6]. Однако остается дискуссионным вопрос о наличии и характере изменений транспортного фонда Fe у пациентов с анемией, возникшей на фоне ХСН.

Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Харьковского национального медицинского университета и представляет собой фрагмент темы НИР «Нейрогуморальные эффекты в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с дисфункцией почек и анемическим синдромом» (№ госрегистрации 0111U001395).

Целью исследования было изучить наличие изменений транспортного фонда Fe на осно-

вании определения сывороточных концентраций Тф и оценить возможные связи между Тф и маркерами иммуновоспаления на основании изучения провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6) и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 127 больных с ХСН II-IV ФК вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), которые находились на лечении в кардиологическом отделении Харьковской городской клинической больницы №27 (средний возраст — 71,42±8,66 года). В основную группу вошли 69 больных с диагностированной анемией. Группу сравнения составляли 58 больных без признаков анемии. Из исследования были исключены пациенты с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, заболеваниями, которые могли бы стать причиной анемии: патологией желудочно-кишечного тракта, онкологическими заболеваниями, кровотечениями, диагностированными накануне или во время госпитализации.

Функциональный класс (ФК) ХСН устанавливали согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Наличие и стадии ХБП определяли по классификации, предложенной экспертами Национального почечного фонда США (NKF) K/DOQ и в 2005 г. утвержденной на II съезде нефрологов Украины. Диагноз анемии устанавливали согласно критериям Медицинского комитета стандартов гематологии (ICST, 1989): снижение концентрации гемоглобина (Hb) в венозной крови менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для

мужчин. Степень тяжести анемии оценивали по уровню показателя Hb: легкую степень анемии определяли при снижении уровня Hb менее 120 г/л для женщин или 130 г/л для мужчин до 90 г/л, среднюю — от 89 г/л до 70 г/л и тяжелую — 69 г/л и менее. Анализируя лабораторные показатели, анемия легкой степени определялась у 40 больных, средней степени тяжести — у 21 больного и тяжелой — у 10 больных основной группы. У больных основной группы ХСН II ФК определена у 36, III ФК — у 21 и IV ФК — у 12 лиц.

Всем больным выполнены клинический и биохимический анализы крови. Почечную функцию оценивали по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault. Концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 — ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «ИНТЕРЛЕЙКИН-10 — ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Концентрацию Тф определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью набора реагентов «TRANSFERRIN» (DIALAB, Austria).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel». Данные представлены в виде средних величин и ошибки среднего. Статистическая значимость различных средних определялась по критерию F-Фишера. Наличие взаимосвязей между показателями определены с помощью корреляций Спирмена (r).

ТАБЛИЦА 1

Показатели эритропоэза, трансферрин и иммуномедиаторы у больных с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности различного функционального класса (M±m)

Показатель, единицы измерения	Больные с ХСН и анемией (n=69)			Больные с ХСН без признаков анемии (n=58)
	II ФК (n=36)	III ФК (n=21)	IV ФК (n=12)	
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	3,645±0,056#*	3,4±0,059#*	2,7±0,15*	4,61±0,06
Гемоглобин, г/л	96,64±2,44#*	89,8±2,39#*	61,56±3,61*	135,4 ±1,42
ЦП, Ед	0,80±0,01#*	0,79±0,009#*	0,69±0,011*	0,87±0,003
Интерлейкин-6, пкг/мл	16,63±1,56#*	25,36±2,33#*	47,94±2,7*	7,406±0,39
Интерлейкин-10, пкг/мл	27,54 ±2,68#*	39,02±2,53#*	60,1±0,3*	4,57±0,77
Трансферрин, г/л	2,27±0,13##*	1,77±0,27*	1,2±0,7*	2,78±0,28
СКФ, (мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> )	83,72±3,47	85,33±3,59	76,92±2,57	89,7±3,52

**Примечание:** # — p<0,01 при сопоставлении с IV ФК ХСН группы больных с анемией; ## — p<0,05 при сопоставлении с IV ФК ХСН группы больных с анемией; \* — p<0,01 при сопоставлении с группой больных с ХСН без признаков анемии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения найдено достоверное снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя (ЦП). У больных основной группы, в которую вошли пациенты с ХСН и анемией, с нарастанием ФК наблюдается достоверное снижение показателей гемоглобина, эритроцитов и ЦП. Данные представлены в табл. 1. У пациентов с ХСН и анемическим синдромом наблюдается увеличение активности ИЛ-6, ИЛ-10 с нарастанием сердечной декомпенсации. Уровень провоспалительного ИЛ-6, противовоспалительного ИЛ-10 повышается у пациентов основной группы параллельно увеличению тяжести ХСН (отличия достоверны при сравнении с II та III ФК з IV ФК;  $p < 0,01$ ). Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными в мировой литературе, где указывается о присутствии высоких концентраций цитокинов у декомпенсированных лиц с анемическим синдромом [1, 2, 6]. При исследовании динамики СКФ наблюдается тенденция к снижению данного показателя с нарастанием ФК ХСН, однако достоверных изменений найдено не было как при сопоставлении подгрупп с различным ФК ХСН, так и с группой сравнения ( $p \geq 0,05$ ). При изучении динамики Тф сыворотки крови среди пациентов с ХСН выявлено снижение данного показателя у пациентов III и IV ФК по сравнению с больными, у которых диагностирован II ФК (отличия достоверны при  $p < 0,01$ ). При сопоставлении концентраций Тф у пациентов с анемией на фоне II ФК и больными без признаков анемии достоверных отличий выявлено не было. Представляет интерес анализ характера связей между показателями эритропоэза, иммуномедиатами ИЛ-6, ИЛ-10 и Тф в изучаемой группе. Найдены прямые корреляционные связи между показателем Тф и Hb ( $r=0,35$ ), эритроцитами ( $r=0,40$ ), ЦП ( $r=0,22$ ), обратные связи с ИЛ-6 ( $r=-0,70$ ), ИЛ-10 ( $r=-0,74$ ). Полученные корреляционные связи указывают на наличие отрицательного влияния избыточной активности провоспалительного и противовоспалительного цитокиновых звеньев на транспортную форму Fe, представленную Тф, что сопровождается снижением уровня Hb и формированием анемии у пациентов с ХСН.

## ВЫВОДЫ

1. Нарастание проявлений сердечной декомпенсации у пациентов с анемическим синдромом сопровождается нарушением транспортного фонда Fe, представленного Тф, вследствие избыточной активности цитокиновых звеньев — как провоспалительного, так и противовоспалительного.

2. У пациентов с умеренными проявлениями сердечной декомпенсации транспортная функция Fe сохранена, о чем свидетельствуют уровни Тф, достоверно не отличающиеся от группы сравнения.

Перспективами дальнейших исследований является оценка состояния резервированного фонда Fe в зависимости от уровня почечной дисфункции у пациентов с анемией, развившейся на фоне ХСН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН / Г.П.Арутюнов // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, №5. — С. 224-228.
2. Кравчун П.Г. Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / П.Г.Кравчун, П.И.Рыначак, Л.А.Лапшина // Експериментальна і клінічна медицина. — 2008. — №2. — С. 117 — 121.
3. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железodefицитной анемией / Е.Н.Амосова, Л.Л.Сидорова, В.Н.Царалунга [и др.] // Серце і судини. — 2011. — №3. — С. 71-80.
4. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload / C.Pigeon, G.Ilyin, B.Courselaud [et al.] // J.Biol. Chem. — 2001. — №276. — P. 7811-7819.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.McMurray, S.Adamopoulos, S.D.Anker [et al.] // European Journal of Heart Failure. — 2012. — №14. — P. 803-869.
6. Iron Repletion in Heart Failure Patients / D.Silverberg, A.Iaina, D.Wexler [et al.] // Hypertension. — 2011. — №57. — P. 381-382.
7. 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. — №12. — P. 104-105.

**Н.Г.Риндіна. Трансферин і функціональний клас хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з анемічним синдромом. Харків, Україна.**

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, анемія, трансферин.

Метою дослідження було вивчити наявність змін транспортного фонду заліза на підставі визначення сироваткових концентрацій трансферину й оцінити можливі зв'язки між трансферином і маркерами імунзапалення на підставі вивчення прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 та протизапального цитокіну інтерлейкіну-10. Отримані дані вказують на наявність негативного впливу надмірної активності прозапального і протизапального цитокінових ланок на транспортну форму заліза, представлену трансферином, що супроводжується зниженням рівня гемоглобіну і формуванням анемії у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність. В анемічних пацієнтів з помірними проявами серцевої декомпенсації транспортна функція заліза збережена, про що свідчать рівні трансферину, які вірогідно не відрізнялись від групи порівняння, представленої пацієнтами на хронічну серцеву недостатність без ознак анемії. Наростання проявів серцевої декомпенсації у пацієнтів з анемічним синдромом супроводжується порушенням транспортного фонду заліза, представленого трансферином, внаслідок надмірної активності цитокінових ланок — як прозапальної, так і протизапальної.

**N.G. Ryndina. Transferrin and functional class of chronic heart failure in patients with anemic syndrome. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** chronic heart failure, anemia, transferrin.

Aim of the study — to examine presence of changes in iron transport fund based on definition of transferrin concentration in serum and possible connections between transferrin and immune inflammatory markers based on study of proinflammatory cytokine interleukin-6 and antiinflammatory cytokine interleukin-10. These data indicate that there is a negative impact of excessive activity of proinflammatory and antiinflammatory cytokine links on transport form of iron, presented by transferrin, accompanied by a reduction in hemoglobin level and anemia formation in patients with chronic heart failure. In anemic patients with moderate signs of cardiac decompensation iron transport function is preserved, as shown by the levels of transferrin, which was not significantly different from the comparison group, represented by patients with chronic heart failure without signs of anemia. The increasing of cardiac decompensation symptoms in patients with anemic syndrome accompanied by disturbances of the transport iron fund represented by transferrin due to excessive activity of cytokines — both proinflammatory and antiinflammatory.

Надійшла до редакції 27.12.2012 р.