

ДИНАМІКА ГЕПСИДИНУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З АНЕМІЄЮ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

©Н. Г. Риндіна, П. Г. Кравчун, Г. Ю. Титова

Харківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Стаття присвячена питанню оцінки стану імуномедіаторів на підставі вивчення динаміки гепсидину та інтерлейкіну-6 у хворих на хронічну серцеву недостатність з анемією різного ступеня тяжкості. Визначено, що зростання тяжкості анемії у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю супроводжувалось підвищенням активності центрального регулятора метаболізму заліза гепсидину на тлі високих концентрацій прозапального цитокіна інтерлейкіну-6.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: анемія, хронічна серцева недостатність, гепсидин, інтерлейкін-6.

Вступ. За даними численних епідеміологічних досліджень, хронічна серцева недостатність (ХСН) спостерігається у 14 млн жителів країн Європи і у 5 млн жителів США [1]. Відповідно до національних реєстрів, ХСН діагностується приблизно у 2 % населення України [2]. Незважаючи на успіхи лікування, прогноз для цієї когорти хворих залишається несприятливим. Згідно з результатами досліджень, до факторів, які мають негативний вплив на прогноз, відносять наявність анемії [3]. Анемія спостерігається в однієї третини хворих на ХСН, сягає 50 % у пацієнтів із важкою ХСН. При цьому анемія зберігає своє несприятливе прогностичне значення як при систолічній, так і при діастолічній ХСН. Встановлено, що анемія є незалежним предиктором смертності у пацієнтів з ХСН. Доволі суперечливі відомості існують про структуру анемічного синдрому у хворих на ХСН. За даними деяких авторів, виявлено переважаючі ознаки анемії хронічного захворювання (АХЗ) у пацієнтів з ХСН [4].

На сучасному етапі провідне місце у розвитку анемії на тлі ХСН приділяється імунозапальному – цитокіновому – механізму. Існує припущення, що цитокіни здатні запускати каскад реакцій, пов'язаних з порушенням еритропоезу. Висока активність прозапальної цитокінової ланки, що спостерігається в анемічних хворих на ХСН, асоціюється з порушенням метаболізму заліза, викликаючи так званий ретикулоендотеліальний блок. Даний блок пов'язують з експресією білка гепсидину, відкритого у 2001 році Park C. і названого “ключовим” регулятором метаболізму заліза [5].

Гепсидин є 25-амінокислотним пептидом, який синтезується у печінці. Людський гепсидин утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Зв'язок між гепсидином та метаболізмом заліза вперше був показаний у роботі Pigeon та співавторів [6]. Використання сучасних технологій дало можливість показати, що гепсидин є негативним регулятором захоплення заліза у тонкому кишечнику і вивільнення з макрофагів. Існує припущення, що гіперпродукція геп-

сидину за наявності запалення може бути відповідальною за формування анемії хронічного захворювання (АХЗ).

У хворих на ХСН присутність високої активності цитокінів не викликає сумніву [3, 7]. Існує думка про можливість залучення регулятора метаболізму заліза гепсидину до формування анемії у пацієнтів за наявності ознак серцевої декомпенсації [4]. Однак дані про зміни концентрацій гепсидину в анемічних хворих на ХСН досить нечисленні та суперечливі. Невисвітленим залишається питання динаміки рівнів гепсидину у хворих з різним ступенем тяжкості анемії, що розвинулася на тлі ХСН.

Основна частина. Метою дослідження є оцінка стану імуномедіаторів на підставі вивчення динаміки гепсидину та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у хворих на ХСН з анемією різного ступеня тяжкості.

Обстежено 127 хворих на ХСН II-IV ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходились на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік $(71,42 \pm 8,66)$ років). До основної групи увійшли 69 хворих з анемією на тлі ХСН. Групу порівняння складала 58 хворих на ХСН без анемії. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, на захворювання, які могли б стати причиною анемії: патологію шлунково-кишкового тракту, онкологічні захворювання, кровотечі, що були діагностовані напередодні або під час госпіталізації.

ФК ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). 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 та менш ніж 130 г/л для чоловіків. Ступінь тяжкості анемії оцінювали за рівнем показника Hb: до легкого ступеня анемії відносили зниження рівня Hb менш 120 г/л (для жінок) або 130 г/л (у чоловіків) до 90 г/л, середнього – від 89 г/л до 70 г/л і тяжкого – 69 г/л та менше. Серед пацієнтів основної групи ХСН II ФК діагностовано у 36 хворих, III ФК – у 21 хворого та

IV ФК – у 12 хворих. Аналізуючи лабораторні показники згідно з класифікацією, анемію легкого ступеня виявили у 40 хворих, середнього ступеня тяжкості – у 19 хворих та тяжкого – у 10 хворих основної групи.

Всім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі, УЗД печінки та нирок, фіброгастродуоденоскопію в разі потреби. Концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-6 визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів “ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – ИФА – БЕСТ” (ЗАО “Вектор-Бест”, Новосибірськ, Россія). Концентрацію гепсидину визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols” (Peninsula Laboratories, LLC, USA).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакета статистичних програм “Microsoft Excel”. Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Наявність взаємозв'язків між досліджуваними показниками визначено за допомогою кореляцій Спірмена (r).

У пацієнтів основної групи, до якої увійшли хворі з анемією на тлі ХСН, порівняно з групою зіставлення знайдено вірогідне зниження рівня гемоглобіну (Hb), еритроцитів, кольорового показника (КП). Що стосується вмісту гепсидину та ІЛ-6, концентрації даних імуномедіаторів вірогідно підвищувались у хворих з анемією на тлі ХСН, порівняно з групою зіставлення (різниця вірогідні $p \leq 0,05$). При зіставленні рівнів ШКФ у хворих основної групи та групи зіставлення вірогідних відмінностей знайдено не було. Результати представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники еритропоезу, гепсидин та інтерлейкін-6 у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від наявності або відсутності анемії ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХСН з анемією (n=69)	Хворі на ХСН без ознак анемії (n=58)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,46 \pm 0,05*	4,61 \pm 0,06
Гемоглобін, г/л	91,5 \pm 1,84*	135,4 \pm 1,42
КП, Од.	0,79 \pm 0,006*	0,87 \pm 0,003
Інтерлейкін-6, пкг/мл	23,5 \pm 2,59*	7,406 \pm 0,39
Гепсидин, пкг/мл	104,3 \pm 3,76*	71,29 \pm 1,85
ШКФ, (мл/хв/1,73 м ²)	84,05 \pm 2,72	89,7 \pm 3,52

Примітка. * – $p < 0,01$ при зіставленні з групою ХСН без ознак анемії.

Аналіз результатів було проведено також згідно з ступенем тяжкості анемії. При співставленні рівнів еритроцитів, КП, Hb у хворих основної групи

відмічається вірогідне зниження цих показників із зростанням тяжкості анемії (табл. 2).

Таблиця 2. Показники еритропоезу, гепсидин та інтерлейкін-6 у хворих з анемією різного ступеня тяжкості на тлі хронічної серцевої недостатності ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХСН з анемією (n=69)			Хворі на ХСН без ознак анемії (n=58)
	анемія 1 ступеня (n=40)	анемія 2 ступеня (n=19)	анемія 3 ступеня (n=10)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,71 \pm 0,02#	3,26 \pm 0,05#	2,51 \pm 0,12	4,61 \pm 0,06
Гемоглобін, г/л	101 \pm 0,87#	83,1 \pm 1,008#	57 \pm 2,55	135,4 \pm 1,42
КП, Од.	0,82 \pm 0,003##	0,72 \pm 0,04##	0,69 \pm 0,01	0,87 \pm 0,003
Інтерлейкін-6, пкг/мл	14,41 \pm 0,2#	26,48 \pm 1,4#	47,9 \pm 2,7	7,406 \pm 0,39
Гепсидин, пкг/мл	90,71 \pm 1,56#*	117,9 \pm 2,35*#	158,1 \pm 3,94*	71,29 \pm 1,85
ШКФ, (мл/хв/1,73 м ²)	85,68 \pm 3,6##	83,86 \pm 2,9##	74,06 \pm 2,1	89,7 \pm 3,52

Примітка. # – $p < 0,01$ при зіставленні з анемією 3 ступеня групи хворих на ХСН, ## – $p < 0,05$ при зіставленні з анемією 3 ступеня групи хворих на ХСН, * – $p < 0,01$ при зіставленні з групою хворих на ХСН без ознак анемії.

При дослідженні динаміки ШКФ спостерігалася тенденція до зниження даного показника з наростанням тяжкості анемії, проте вірогідних змін знайдено не було ($p \geq 0,05$). У хворих основної групи відмічено вірогідне наростання концентрації ІЛ-6 пропорційно тяжкості анемії. При вивченні динамі-

ки гепсидину сироватки крові серед хворих на ХСН виявлено збільшення цього показника у пацієнтів з анемією середнього та тяжкого ступенів, порівняно з хворими, які мали легкий ступінь анемії (відмінності вірогідні $p < 0,01$). При зіставленні концентрацій гепсидину у хворих з різним ступенем

тяжкості анемії та групою порівняння визначається підвищення даного показника. Зростання рівня гепсидину, порівняно з групою зіставлення, спостерігається навіть у хворих з легким ступенем анемії на тлі ХСН, що може свідчити про відсутність адекватної адаптаційної реакції, спрямованої на стримування активності гепсидину, вже на цьому початковому етапі. Представляє інтерес аналіз характеру зв'язків між показниками еритропоезу та імуномедіаторами гепсидином і ІЛ-6 у групі, що вивчається. Знайдено прямий зв'язок між гепсидином та ІЛ-6 ($r = 0,72$) та негативні зв'язки між гепсидином та рівнем ШКФ ($r = -0,32$), між гепсидином та показником Hb ($r = -0,38$). Тобто високі рівні ІЛ-6 виступають активатором експресії гепсидину сироватки крові, результатом чого є зниження показника Hb та формування анемії у хворих на ХСН.

Зусилля дослідників останнє десятиріччя спрямовані на вивчення активності гепсидину у лабораторних тварин, добровольців та пацієнтів з анемією на тлі різної патології. У роботі Kemna, яку було проведено спочатку на трансгенних лінійках мишей, а потім на добровольцях, показано зростання активності гепсидину слідом за прозапальним цитокіном ІЛ-6 після введення ліпополісахариду як індуктора запалення. Описується здатність ІЛ-6

ініціювати синтез гепсидину гепатоцитами за допомогою індукції мРНК [5]. Така ж ситуація спостерігається у хворих з пухлинами: розвивається анемія на тлі високої активності прозапальної цитокінової ланки та гепсидину [9]. Отримані нами дані не суперечать результатам Д. А. Напалкова та співавторів, які вказують на зростання рівня гепсидину у хворих на ХСН з анемією [10].

Результати роботи свідчать про залучення імуномедіаторів гепсидину та ІЛ-6 до механізмів формування і прогресування анемії у хворих на тлі серцевої декомпенсації. Викликає інтерес використання гепсидину та його антагоністів у майбутньому як засобів терапії у пацієнтів з АХЗ, а також анемії, резистентної до лікування.

Висновки: 1. У хворих на ХСН наявність анемії асоціюється з високими концентраціями центрального регулятора метаболізму заліза гепсидину та прозапального цитокіну ІЛ-6.

2. Зростаюча активність гепсидину, спричинена високими концентраціями прозапальної цитокінової ланки, представленої ІЛ-6, призводить до формування та прогресування анемії у хворих на ХСН.

Перспективами дослідження є визначення динаміки гепсидину у хворих з нирковою дисфункцією та ХСН різного функціонального класу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study / S. Haehling, D. J. Veldhuisen, M. Roughton [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2011. – № 13, P. 656–663.

2. Воронков Л. Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій // *Серцева недостатність*. – 2011. – № 1. – С. 101–116.

3. 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.

4. Iron Repletion in Heart Failure Patients / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – № 57. – P. 381–382.

5. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver / C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – № 276. – P. 7806–7810.

6. 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.

7. 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.

8. Time course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS / E. Kemna, P. Pickkers, E. Nemeth [et al.] // *Blood*. – 2005. – № 106. – P. 1864–1866.

9. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева [и др.] // *Педиатрия*. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 67–74.

10. Особенности обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д. А. Напалков, А. С. Панферов, Е. Н. Головенко [и др.] // *Сердечная недостаточность*. – 2009. – № 6. – С. 65–68.

DYNAMIC OF HEPCIDIN AND INTERLEUKIN-6 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ANEMIA OF DIFFERENT GRADES OF SEVERITY

©N. H. Ryndina, P. H. Kravchun, H. Yu. Tytova

Kharkiv National Medical University

SUMMARY. The article describes the question of assessment immune mediators' status on a base of studying hepcidin and interleukin-6 dynamics in patients with chronic heart failure and anemia varying on severity degree. The increasing of anemia severity in patients with chronic heart failure was accompanied by increased activity of central regulator of iron metabolism hepcidin based on high concentrations of proinflammatory cytokine interleukin-6.

KEY WORDS: anemia, chronic heart failure, hepcidin, interleukin-6.