



УДК 616.34-002.2+577.11+546.72



БОЙКО Т.І., ЄГОРОВА С.Ю., ПАРАНЬКО Г.С., СОРОЧАН О.В., КЛЕНІНА І.А., ПЕТИШКО О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

ПОКАЗНИКИ ФЕРОКІНЕТИКИ ТА РЕГУЛЯЦІЯ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА

Резюме. У статті наведено дані параметрів метаболізму заліза та цитокінів (IL-6 і TNF- α) у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК). Матеріалом для дослідження була кров 69 пацієнтів із ХЗЗК з анемією та 26 — без анемії. Вивчено особливості основних показників ферокінетики (заліза, загальної залізоzv'язуючої здатності сироватки, насичення трансферину залізом, феритину, трансферинного рецептора, еритропоєтину, гепсидину) залежно від рівня гемоглобіну та типу анемії. Показано взаємозв'язок порушень обміну заліза з рівнем прозапальних цитокінів (IL-6 та TNF- α).

Ключові слова: анемія, показники ферокінетики, гепсидин, еритропоєтин, цитокіни.

Частота анемії при хронічних запальних захворюваннях кишечника (ХЗЗК), до яких зараховують неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК), коливається від 6 до 74 %. При цьому середній показник поширеності анемічного синдрому при цій патології для стаціонарних хворих становить 68 %, а для амбулаторних — 16 % [1, 2]. Анемія у хворих на ХЗЗК має мультифакторну природу, значно обтяжує перебіг захворювання, має негативний вплив на якість життя пацієнтів, потребує спеціального діагностичного та лікувального підходу [3–5].

У більшості випадків наявність гіпохромної мікроцитарної анемії та біохімічне підтвердження виснаження запасів заліза в організмі дозволяє встановити діагноз залізодефіциту. Однак у хворих на ХЗЗК класичні біохімічні показники, такі як рівень сироваткового заліза, насичення трансферину залізом та рівень феритину, можуть бути недостатньо інформативними. Зокрема, при загостренні запального процесу, коли зміни розподілу заліза в організмі залежать від цитокінів та протеїнів гострої фази [6].

Відомо, що в регуляції обміну заліза бере участь цілий ряд цитокінів та в цілому обмін заліза тісно пов'язаний з імунною системою організму. Залізо, безперечно, є одним з основних факторів гемопоєзу, а контроль за гемопоєзом

здійснюється цитокіновою сіткою, до якої надходять колонієстимулюючі фактори, інтерферони, цитокіни родини фактора некрозу пухлини (TNF) та ін. [7].

Вперше характеристику анемії, що обумовлена порушенням ферокінетики внаслідок запального процесу, надали Maxwell Wintrobe і George Cartwright у 1949 році. Така цитокін-опосередкована анемія, що продовжується не менше 1–2 місяців, отримала назву анемії хронічного захворювання (АХЗ). За поширеністю АХЗ займає друге місце серед анемії взагалі (після залізодефіцитної анемії — ЗДА). Запалення негативно впливає на три основні ланки нормального еритропоєзу, що обумовлює розвиток анемії. Це імуноопосередковане відхилення транспорту заліза, що призводить до ретенції (депонування) металу в макрофагах та залізодефіцитного еритропоєзу; зниження біологічної активності еритропоєтину — основного еритропоєз-стимулюючого гормону; інгібування диференціації та проліферації попередників еритроїдних клітин [8–10]. При АХЗ дослідження вмісту цитокінів у плазмі та регуляторів мета-

© Бойко Т.І., Єгорова С.Ю., Паранько Г.С., Сорочан О.В., Кленіна І.А., Петішко О.П., 2014

© «Гастроентерологія», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

болізму заліза, зокрема гепсидину, може бути корисним у характеристиці патофізіологічної основи цього стану.

Отже, мета роботи — оцінити стан основних складових обміну заліза та цитокінів, що беруть участь у його регуляції, у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника.

Відповідно до поставленої мети в сироватці крові було визначено такі показники: залізо (Fe), насичення трансферину залізом (НТ Fe), загальна залізов'язуюча здатність сироватки (ЗЗЗС), феритин, розчинні рецептори трансферину (sTfR), еритропоєтин (ЕПО), гепсидин, цитокіни — IL-6 та TNF- α .

ЗЗЗС відображає вміст білка — трансферину, що переносить залізо в плазмі крові. Підвищення ЗЗЗС спостерігається при ЗДА. Збільшення вмісту трансферину при ЗДА пов'язано з посиленням його синтезу, що є компенсаторною реакцією у відповідь на тканинний дефіцит заліза [11].

НТ Fe відображає кількість заліза, що циркулює в крові, використовується як показник прихованого дефіциту заліза і є маркером доступності заліза для еритропоезу.

Феритин — основне депо заліза в організмі людини. Найбільша його кількість міститься в клітинах печінки, селезінки та кісткового мозку, де інтенсивно здійснюються процеси проліферації, визрівання та деградації еритроцитів. У невеликій концентрації феритин виявляється у сироватці крові, де виконує важливу функцію транспорту заліза від ретикулоендотеліальних до паренхіматозних клітин печінки. І хоча сироватковий феритин вміщує лише 15–20 % загального заліза, його рівень у крові завжди пропорційний запасам заліза в організмі. При низькому внутрішньоклітинному рівні заліза Fe-залежний білок ініціює синтез трансферинового рецептора та пригнічує синтез феритину. Таким чином, при ЗДА низький рівень заліза пов'язаний із підвищеною залізов'язуючою здатністю сироватки та низьким рівнем феритину крові. Поряд із тим вміст феритину у сироватці крові зростає при запальних процесах [12].

sTfR беруть участь у транспорті заліза в місця синтезу білків, постають індикатором активності проліферативних процесів. Концентрація sTfR відображає переважно потребу в залізі тканин, що беруть участь в еритропоезі. Концентрація sTfR підвищується, коли кількість доступного для еритропоезу Fe стає недостатньою, при цьому запалення фактично не впливає на їх рівень [13].

Діагностичної значущості в умовах залізодфіциту на фоні хронічного запалення набуває визначення індексу sTfR/log феритину, що зменшується при АХЗ. Значення індексу < 1 свідчить про наявність АХЗ, а > 2 або > 3 — про виснаження запасів заліза в депо. На фоні активної запальної відповіді дискримінаційним значенням цього індексу вважається 2, оскільки вміст феритину, як білка гострої фази, підвищується при запаленні незалежно від запасів заліза в організмі [14].

ЕПО — глікопротеїд, що продукується переважно в нирках у відповідь на тканинну гіпоксію та стимулює перетворення стовбурової клітини у зрілий еритроцит. Транскрипція гена ЕПО в ниркових перитубулярних ендотеліальних клітинах регулюється кисень-чутливи-

ми факторами транскрипції, що посилюють експресію гена при зменшенні постачання кисню [15].

Гепсидин — нещодавно відкритий пептид, якому відведено роль негативного регулятора обміну заліза [16, 17]. Його вміст при істинному дефіциті заліза знижується, проте значно підвищується при запаленні, що дозволяє відрізнити ЗДА від АХЗ, проводити диференціальну діагностику анемічного синдрому при різних патологічних станах. Гепсидин продукується переважно в печінці у відповідь на перевантаження Fe або прозапальні стимули, такі як ліпополісахариди або інтерлейкін-6. Гепсидин проявляє свою біологічну функцію через зв'язування клітинного експортеру Fe — феропортину (SLC40A1) шляхом інтерналізації або деградації. Це блокує переніс (трансфер) абсорбованого Fe через дуоденоцити в циркуляторне русло — ефект, що може посилюватися фактором некрозу пухлини α (TNF- α), та паралельно викликає затримку (ретенцію) заліза в макрофагах та моноцитах. Останній ефект більш вагомий, тому що макрофаги залучені в реутилізацію заліза зі старих червоних кров'яних клітин через механізм еритрофагоцитозу. Отже, гепсидин є центральним регулятором гомеостазу Fe завдяки здатності модулювати феропортин-залежний вихід заліза в циркуляторне русло у відповідь на системний рівень Fe та потребу в ньому, а також інші сигнали. Останні дослідження показали, що гепсидин не тільки регулює гомеостаз заліза, а й бере участь у запальній відповіді [18, 19].

IL-6 — один з основних прозапальних цитокінів, він стимулює розвиток імунної відповіді. IL-6 здійснює взаємозв'язок між цитокінами та клітинами як у нормі, так і при запаленні. Продукується переважно моноцитами й макрофагами. Рівень IL-6 значно збільшується при запальних процесах будь-якої локалізації. У метаболізмі заліза виконує регуляторні функції [20].

TNF- α — один з основних цитокінів, що продукується у відповідь на бактеріальні стимули, має потужну протипухлинну дію. При антигенній стимуляції TNF- α синтезується одним із перших та запускає каскад прозапальних цитокінів. TNF- α , як і IL-6, бере участь у регуляції проліферативних процесів та опосередковано впливає на метаболізм заліза.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 69 хворих на ХЗЗК з анемією (група ХЗЗКа), у тому числі 54 хворих на НВК і 15 — на ХК, середній вік — $(38,97 \pm 1,47)$ року. До групи з анемією включали хворих, у яких рівень гемоглобіну (Hb) був нижче від 120 г/л. Групу порівняння (ХЗЗК) становили 26 хворих на ХЗЗК без анемії, репрезентативних за віком та статтю. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб.

Окрім загального аналізу крові, що виконувався за допомогою комплексного гематологічного аналізатора ХТ-2000і фірми Sysmex (Японія), проводилось визначення рівня сироваткового заліза, насичення трансферину залізом (НТ Fe), загальної залізов'язуючої здатності сироватки, ненасиченої залізов'язуючої здатності сироватки (НЗЗС) крові із використанням набору реактивів «Флісіт-Діагностика». Імуноферментним методом визначали у сироват-

ці крові вміст феритину за допомогою тест-системи ТОВ «Компанія Лякор Біо» (Росія); рівень розчинних рецепторів трансферину (тест-система виробництва Bio Vendor, Чехія); еритропоєтину (тест-система ТОВ «Вектор-Бест», Росія); гепсидину (набір ELISA Hepcidin-25 (bioactiv) виробництва DRG (Німеччина)); TNF- α та IL-6 (тест-системи ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія). Виміри проводились на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (США).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими за допомогою стандартного пакета прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати досліджень

Досліджені показники ферокінетики у хворих на ХЗЗК наведено в табл. 1.

Як видно з наведених даних, порівняно з хворими без анемічного синдрому у хворих на ХЗЗКа вміст сироваткового заліза був зниженим у чоловіків на 59,8 % ($p < 0,001$), у жінок — на 50,6 % ($p < 0,001$), що супроводжувалось зменшенням НТ Fe у 2,8 рази в чоловіків ($p < 0,001$) і у 2,4 рази — у жінок ($p < 0,01$).

Що стосується ЗЗЗС, то недостатність її спостерігалася як у хворих без анемії — на 19,7 % ($p < 0,001$), так і з

анемічним синдромом — на 16,9 % ($p < 0,01$), що свідчить про вплив запального процесу на метаболізм заліза у цих хворих.

Вміст феритину в досліджених хворих з анемією коливався від 5,0 до 872,6 нг/мл, що свідчило як про залізоздефіцит, так і про виражену запальну реакцію. Середні показники феритину були вірогідно ($p < 0,05$) зниженими в обох групах хворих порівняно з контролем, однак відмінності між групами ХЗЗКа та ХЗЗК не виявлено (табл. 2).

Аналіз індивідуальних показників ферокінетики з урахуванням характеру змін показав, що зниження вмісту феритину спостерігалось у 39,0 % обстежених із ХЗЗКа (табл. 3).

Рівень феритину був зниженим у 62,5 % чоловіків і у 23,3 % жінок та становив ($11,99 \pm 0,99$) нг/мл ($p < 0,01$) і ($7,69 \pm 0,49$) нг/мл ($p < 0,01$) відповідно, що свідчило про виснаження загальних запасів заліза в організмі хворих. Підвищення рівня феритину спостерігалось у 2,5 % чоловіків та у 5,0 % жінок, що можна пояснити вираженою активністю запального процесу.

Вірогідне підвищення sTfR у хворих з анемією порівняно з групою без анемії та контролем (табл. 2) було свідченням неефективного еритропоєзу, проте широкий діапазон

Таблиця 1 — Біохімічні показники ферокінетики у досліджених хворих

Показник, од. виміру	Контроль (n = 20)	ХЗЗКа (n = 69)	ХЗЗК (n = 26)
	M \pm m		
Fe, мкмоль/л			
Чоловіки	19,00 \pm 1,67	7,63 \pm 0,55***.#	19,48 \pm 1,85
Жінки	15,51 \pm 1,39	7,66 \pm 0,63***.#	18,17 \pm 1,77
НТ Fe, %			
Чоловіки	35,00 \pm 5,00	12,50 \pm 1,00***.#	32,34 \pm 3,55
Жінки	32,50 \pm 5,83	14,52 \pm 1,60**.#	31,98 \pm 3,51
ЗЗЗС, мкмоль/л	74,35 \pm 3,25	61,73 \pm 1,47***	59,69 \pm 1,82***
НЗЗС, мкмоль/л	55,11 \pm 5,83	53,33 \pm 1,54°	39,95 \pm 2,36*

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — вірогідність змін між показниками хворих порівняно з групою контролю; ° — $p < 0,001$ — вірогідність змін між показниками хворих порівняно з групою без анемії.

Таблиця 2 — Показники обміну заліза, еритропоєзу та маркери запалення у досліджених хворих (M \pm m)

Показник, од. виміру	Контроль (n = 20)	ХЗЗКа (n = 69)	ХЗЗК (n = 26)
Феритин, нг/мл, чол.	158,7 \pm 20,5	63,47 \pm 22,51*	48,80 \pm 9,98**
Феритин, нг/мл, жін.	73,30 \pm 9,70	38,82 \pm 9,52*	38,25 \pm 3,93*
sTfR, мкг/мл	0,86 \pm 0,17	3,26 \pm 0,33**.#	1,14 \pm 0,06
ЕПО, мМО/мл, чол.	12,91 \pm 2,09	85,68 \pm 13,46**.#	16,96 \pm 1,06
ЕПО, мМО/мл, жін.	16,72 \pm 2,31	79,85 \pm 17,36*.#	17,27 \pm 2,12
Гепсидин, нг/мл	7,20 \pm 1,10	16,76 \pm 2,72*	22,81 \pm 2,76**
TNF- α , пг/мл	2,20 \pm 0,81	93,61 \pm 9,17***.#	53,27 \pm 13,40*
IL-6, пг/мл	9,70 \pm 2,24	23,46 \pm 4,98*	22,63 \pm 4,34*

Примітки: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — вірогідна різниця порівняно з контролем; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — вірогідна різниця порівняно з групою без анемії.

коливань значень sTfR від 0,55 до 9,25 мкг/мл був підтвердженням того, що залізодефіцит є не єдиним фактором розвитку анемії у цих пацієнтів.

Оскільки визначення рівня сироваткового заліза та феритину при запальному процесі не завжди є інформативним для виявлення наявності залізодефіциту, ми користувались індексом sTfR/log феритину, значення якого < 1 свідчить про наявність АХЗ, від 1 до 2 — поєднання ЗДА з АХЗ, а > 2 — про виснаження запасів заліза в депо. Отже, визначення цього індексу дозволило розподілити досліджених хворих з анемічним синдромом залежно від типу анемії: ЗДА, ЗДА + АХЗ, АХЗ. Результати наших досліджень показали, що ЗДА спостерігалась у 44 % хворих, що підтверджувалось індексом sTfR/log феритину > 2, у 34 % спостерігалась АХЗ (індекс < 1) та у 22 % хворих виявлено поєднання ЗДА та АХЗ — індекс sTfR/log феритину був у межах від 1 до 2 (рис. 1).

Рівень ЕПО у сироватці крові хворих на ХЗК був підвищеним у 5 разів порівняно з хворими без анемії ($p < 0,01$). Відомо, що утворення ЕПО в організмі людини знаходиться під контролем механізмів, що залежать від кисню. Ці механізми реагують на порушення постачання кисню і в умовах гіпоксії викликають зміни активності генів ЕПО в нирках і печінці. Рівень ЕПО в групі ХЗК варіював від 4,9 до 418,2 мМО/мл: у 62,1 % пацієнтів спостерігалось компенсаторне підвищення його продукції, у 5,2 % хворих рівень ЕПО був нижчим за норму. Ступінь збільшення продукції ЕПО був найменшим у хворих з АХЗ (табл. 4), що може бути пов'язане як із меншою вираженіс-

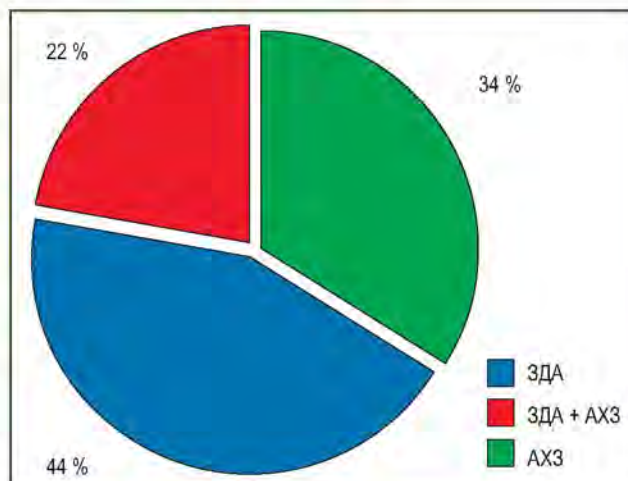


Рисунок 1 — Розподіл обстежених хворих на ХЗК за типом анемії

тю анемії у цих хворих, так і з неадекватною продукцією гормону на фоні підвищеного рівня прозапальних цитокінів, зокрема IL-6 та TNF- α , які відіграють важливу роль у патогенезі ХЗК.

Дані про те, що продукція ЕПО залежить від ступеня анемічної гіпоксії, підтверджувались сильним оберненим кореляційним зв'язком між рівнем Hb та ЕПО у досліджених хворих ($r = -0,77, p < 0,001$).

Визначення рівня гепсидину-25 у сироватці крові обстежених хворих показало вірогідне його збільшення у 2

Таблиця 3 — Показники обміну заліза та еритропоезу в досліджених хворих

Показник, од. виміру; межі норми	Характеристика рівня	ХЗКa (n = 69)		ХЗК (n = 26)	
		M \pm m	%	M \pm m	%
Феритин, нг/мл, чол.; 22–346	Нормальний	97,61 \pm 17,05*	35,0	43,39 \pm 5,31	100,0
	Підвищений	872,6 \pm 0***	2,5	–	–
	Знижений	11,99 \pm 0,99**	62,5	–	–
Феритин, нг/мл, жін.; 10–147	Нормальний	30,50 \pm 4,41	71,7	38,25 \pm 3,93	100,0
	Підвищений	303,37 \pm 99,37*	5,0	–	–
	Знижений	7,69 \pm 0,49**	23,3	–	–
sTfR, мкг/мл; 1,0–2,9	Нормальний	1,78 \pm 0,13	40,4	1,23 \pm 0,06	71,4
	Підвищений	5,33 \pm 0,43	45,6	–	–
	Знижений	0,79 \pm 0,06	14,0	0,92 \pm 0,03	28,6
ЕПО, мМО/мл, чол.; 5,6–28,9	Нормальний	19,31 \pm 2,67	25,0	16,96 \pm 1,06	100,0
	Підвищений	107,43 \pm 15,19**	71,4	–	–
	Знижений	4,9 \pm 0	3,6	–	–
ЕПО, мМО/мл, жін.; 8,0–30,0	Нормальний	19,55 \pm 1,68	36,7	17,27 \pm 2,12	78,6
	Підвищений	126,71 \pm 25,40	56,6	–	–
	Знижений	6,7 \pm 1,1	6,7	6,53 \pm 1,20	21,4
Гепсидин, нг/мл; 4–10	Нормальний	6,62 \pm 0,82	11,8	–	–
	Підвищений	28,02 \pm 3,78	54,9	22,81 \pm 2,76	100,0
	Знижений	1,79 \pm 0,25*	33,3	–	–

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ — вірогідна різниця порівняно з ХЗК.

рази в групі ХЗЗКа та в 3 рази в групі ХЗЗК порівняно з контролем ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно). Підвищення рівня гепсидину на фоні запалення призводить до функціональної недостатності заліза внаслідок депопування його в макрофагах, що є одним з основних механізмів АХЗ. Поряд із тим у 33,3 % хворих ми спостерігали зниження рівня гепсидину, що є характерним для залізодефіциту.

Рівень гепсидину позитивно корелював із рівнем Нb ($r = 0,44$; $p = 0,001$; НТ Fe ($r = 0,42$; $p = 0,002$); Fe ($r = 0,34$; $p = 0,15$); феритину ($r = 0,55$; $p < 0,001$); середнім умістом гемоглобіну в еритроциті ($r = 0,63$; $p < 0,001$); середньою концентрацією гемоглобіну в еритроциті ($r = 0,42$; $p = 0,002$); негативно – з рівнем sTfR ($r = -0,66$; $p < 0,001$), продукцією ЕПО ($r = -0,66$; $p < 0,001$), ступенем анемії ($r = -0,36$; $p = 0,01$) та RDW-CV ($r = -0,57$; $p < 0,001$), що відображає регулюючу роль гепсидину в обміні заліза при ХЗЗК та залежність активності еритропоезу від його продукції.

Про роль гепсидину як гострофазового показника свідчило його вірогідне зростання в 4,6 рази у хворих з АХЗ порівняно з хворими з поєднанням ЗДА та АХЗ та майже у 8 разів порівняно з хворими із ЗДА.

Рівень прозапальних цитокінів у всіх досліджених групах хворих був вірогідно підвищеним порівняно з контролем (табл. 2). У групі хворих на ХЗЗК без анемії концентрація TNF- α та IL-6 була вірогідно підвищеною до ($53,27 \pm 13,40$) пг/мл і ($22,63 \pm 4,34$) пг/мл відповідно проти ($2,20 \pm 0,81$) пг/мл і ($9,70 \pm 2,24$) пг/мл у групі контролю ($p < 0,05$), що можна розглядати як показник інтенсивності запалення, залучення до патологічного процесу імунної системи.

У хворих на ХЗЗКа зміни рівня прозапальних цитокінів мали аналогічний характер, проте ступінь вираженості їх був значно вищим. Рівень TNF- α становив ($93,61 \pm$

$\pm 9,17$) пг/мл, що в 1,8 рази вище порівняно з хворими на ХЗЗК без анемії ($p < 0,05$). TNF- α здатний інгібувати продукцію ЕПО, а також сприяти резистентності еритроїдних попередників до ЕПО. Рівень IL-6 був підвищеним до ($23,46 \pm 4,98$) пг/мл. Відомо, що IL-6 стимулює синтез гепсидину через сигнальну мережу із залученням транскрипційного фактора STAT-3 (signal transducer and activator of transcription).

Встановлені негативні кореляційні зв'язки між рівнем TNF- α та рівнем гемоглобіну ($r = -0,52$; $p < 0,01$), середнім об'ємом еритроциту ($r = -0,44$; $p < 0,05$), гематокритом ($r = -0,39$; $p < 0,05$), середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті ($r = -0,45$; $p < 0,01$) у досліджених хворих підтверджували причетність цього цитокіну до розвитку анемічного синдрому.

Аналіз рівня цитокінів залежно від типу анемії (табл. 4) показав, що рівень TNF- α був підвищеним в усіх групах хворих незалежно від типу анемії, у той час як експресія IL-6 у хворих з АХЗ перевищувала таку при ЗДА в 1,6 рази ($p < 0,01$).

У групі хворих на ХЗЗКа встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 та гепсидином ($r = 0,64$; $p < 0,001$), що подано на рис. 2.

IL-6-опосередковане збільшення продукції гепсидину в організмі, що призводить до функціонального дефіциту заліза, підтверджувалось також потужним кореляційним зв'язком між цими сполуками у пацієнтів з АХЗ ($r = 0,67$; $p < 0,01$), що продемонстровано на рис. 3.

ВИСНОВКИ

1. Хронічні крововтрати та порушення метаболізму заліза на фоні запального процесу у хворих на ХЗЗК призводять до формування ЗДА у 44 % випадків, поєднання ЗДА та АХЗ – у 22 % та АХЗ – у 34 % випадків.

Таблиця 4 – Показники крові залежно від типу анемії у досліджених хворих, $M \pm m$

Показник	ЗДА (n = 30)	ЗДА + АХЗ (n = 15)	АХЗ (n = 24)	Контроль (n = 15)	p
Нb, г/л	82,77 \pm 3,57	95,58 \pm 4,53	102,79 \pm 3,11	> 120	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Fe, мкмоль/л	7,06 \pm 0,90	7,95 \pm 0,72	9,58 \pm 1,30	17,20 \pm 1,53	> 0,05
НТ Fe, %	11,9 \pm 1,63	16,09 \pm 1,99	18,87 \pm 3,29	33,70 \pm 5,41	> 0,05
Феритин, нг/мл	14,37 \pm 3,05	56,26 \pm 16,07	144,79 \pm 54,36	116,010,10	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
TfR, мкг/мл	5,40 \pm 0,54	2,56 \pm 0,26	1,30 \pm 0,23	0,86 \pm 0,17	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
TfR/log феритину	5,4	1,76	0,8		
Гепсидин, нг/мл	3,95 \pm 0,89	18,26 \pm 2,99	31,32 \pm 6,07	7,2 \pm 1,1	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ЕПО, мМО/мл	140,84 \pm 21,00	56,95 \pm 16,95	35,21 \pm 8,07	14,73 \pm 2,04	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
TNF- α , пг/мл	88,31 \pm 2,74	108,11 \pm 16,97	83,08 \pm 14,11	2,20 \pm 0,81	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
IL-6, пг/мл	28,21 \pm 1,59	27,00 \pm 9,28	46,48 \pm 6,24	9,70 \pm 2,24	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$

Примітки: p_1 – вірогідність відмінностей між групами ЗДА та ЗДА + АХЗ; p_2 – вірогідність відмінностей між групами ЗДА та АХЗ.

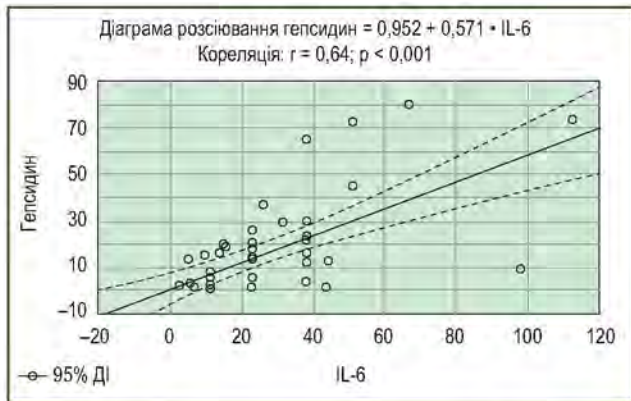


Рисунок 2 — Кореляційний зв'язок між рівнем гепсидину-25 та ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ХЗЗК з анемією



Рисунок 3 — Кореляційний зв'язок між рівнем гепсидину-25 та ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ХЗЗК з АХЗ

2. Ключову роль у розвитку анемії у хворих на ХЗЗК відіграють прозапальні цитокіни ІЛ-6 та TNF- α , що через стимуляцію продукції гепсидину призводять до функціонального дефіциту заліза, який притаманний АХЗ.

3. Продукція ЕПО у хворих на ХЗЗК залежить переважно від ступеня анемічної гіпоксії та частково від рівня прозапальних цитокінів.

4. Складний механізм патогенезу анемії у хворих на ХЗЗК потребує поряд із показниками ферокінетики визначення рівня гепсидину й ЕПО в крові та активності запального процесу для вибору адекватної лікувальної тактики.

Перспективою подальших досліджень є вивчення ефективності терапії анемічного синдрому з урахуванням активності запального процесу та типу анемії.

Список літератури

1. Gomollon F. Anemia and inflammatory bowel diseases / F. Gomollon, J. Gisbert // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — V. 15, № 37. — P. 4659-4665.
2. Wilson A. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature / A. Wilson, E. Reyes, J. Ofman // *Am. J. Med.* — 2004. — № 116 (Suppl. 7A). — P. 44S-49S.
3. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases / C. Gasche, A. Berstad, R. Befrits [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* — 2007. — V. 13, № 12. — P. 1545-1553.
4. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment / G. Bergamachi, A. Di Sabatino, R. Albertini [et al.] // *Hematologica.* — 2010. — V. 95, № 2. — P. 199-205.
5. Stin J. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD / J. Stin, F. Harimann, A.U. Dignas // *Nature Review Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — V. 7, № 11. — P. 599-610.
6. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases / C. Gasche, M.C.E. Lomer, I. Cavill [et al.] // *Gut.* — 2004. — Vol. 53, № 8. — P. 1190-1197.
7. Феррокінетика в раннем онтогенезе человека / Т.В. Казюкова, А.А. Левина, А.И. Сергеева [и др.] // *Педиатрия.* — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 7-17.

8. Виговська Я.І. Анемія хронічних хвороб: патогенез, діагностика, лікування (лекція) / Я.І. Виговська // *Укр. мед. часопис.* — 2012. — № 6(92). — С. 76-79.

9. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications / I. Theurl, E. Aigner, M. Theurl [et al.] // *Blood.* — 2009. — № 113 (21). — P. 5277-5286.

10. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, J. T. Goodnough // *N. Eng. J. Medicine.* — 2005. — Vol. 352(10). — P. 1011-1023.

11. Діагностика та лікування захворювань системи крові / А.С. Свінцицький, С.А. Гусєва, С.В. Скрипниченко, І.О. Родіонова. — К.: Медицина, 2011. — 336 с.

12. Колочева Т.И. Ферритин в лабораторній діагностиці різних захворювань людини / Т.И. Колочева, С.С. Решетников // *Новості «Вектор-Бест».* — 2007. — № 1(43). — Режим доступу: http://www.vector-best.ru/nvb/n43/st43_4.htm

13. Skikne B.S. Serum transferrin receptor / B.S. Skikne // *Am. J. Hematol.* — 2008. — Vol. 83(11). — P. 872-875.

14. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status / B.I. Malope, A.P. MacPhail, M. Alberts [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2001 — Vol. 115. — P. 84-89.

15. Реконбінантний еритропоєтин: застосування в клінічній практиці / С.А. Гусєва, Я.П. Гончаров, К.В. Куришук [та ін.]. — К.: Логос, 2007. — 131 с.

16. Ganz T. Hepsidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / T. Ganz // *Blood.* — 2003. — № 102. — P. 783-788.

17. Nemeth E. The role of hepcidin in iron metabolism / E. Nemeth, T. Ganz // *Acta Hematol.* — 2009. — Vol. 122(2-3). — P. 78-86.

18. Intestinal DMT1 cotransporter is down regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation / C. Brasse-Lagnel, Z. Rarim, P. Letteron [et al.] // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 140(4). — P. 1261-1271.

19. Daicher R. Hepsidin: molecular link between inflammation and anemia / R. Daicher, W.H. Horl // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — № 19. — P. 521-524.

20. Regulation of hepcidine transcription by interleukin-1 and interleukin-6 / P. Lee, H. Peng, T. Gelbart [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102(6) — P. 1906-1910.

Отримано 09.10.14 ■

Бойко Т.И., Егорова С.Ю., Паранько Г.С., Сорочан Е.В., Кленина И.А., Петишко О.П.
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

ПОКАЗАТЕЛИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Резюме. В статье представлены данные параметров метаболизма железа и цитокинов (IL-6 и TNF- α) у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК). Материалом для исследования была кровь 69 пациентов с ХВЗК с анемией и 26 — без анемии. Изучены особенности изменений основных показателей феррокинетики — железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, насы-

щения трансферрина железом, ферритина, трансферринового рецептора, эритропоэтина и гепсидина в зависимости от уровня гемоглобина, а также от типа анемии. Показана взаимосвязь нарушений обмена железа с уровнем провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- α).

Ключевые слова: анемия, показатели феррокинетики, гепсидин, эритропоэтин, цитокины.

Boiko T.Y., Yehorova S.Yu., Paranko H.S., Sorochan O.V., Klenina I.A., Petishko O.P.
State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

FERROKINETIC PARAMETERS AND REGULATION OF IRON METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Summary. Article presents parameters of iron metabolism and cytokines (IL-6 and TNF- α) in patients with chronic inflammatory bowel diseases (CIBD). The material for the study was the blood of 69 patients with CIBD and anemia and 26 — without anemia. We have studied the features of main ferrokinetic parameters — iron, total iron-binding capacity of serum, transferrin saturation, ferritin,

transferrin receptor, erythropoietin, hepcidin depending on hemoglobin level and the type of anemia. The relationship of iron metabolism disorders with the level of proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α) is shown.

Key words: anemia, ferrokinetic parameters, hepcidin, erythropoietin, cytokines.