

Net'ukhaylo L.G., Izeikina L.K.
Ukrainian Medical Stomatological Academy

BONE METABOLISM IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Summary

The article describes the bone tissue metabolism in normal and pathology. It shows the basic biochemical methods of diagnostics of metabolic disorders of bone tissue. The review analyzes literary materials on this topic.

Keywords: bone, metabolism.

УДК 616.12-008.46-036.12

РАНГОВА СТРУКТУРА ВІДХИЛЕНЬ ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА І ЇХ КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА У ПАЦІЄНТІВ З АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю.

Харківський національний медичний університет

У роботі проведено ранжування відхилень параметрів метаболізму заліза від групи порівняння для побудови рангових структур і комплексної оцінки порушень роботи ланок обміну заліза у пацієнтів з анемією, що розвинулася на тлі хронічної серцевої недостатності. Провідні місця в структурі порушень гомеостазу заліза у хворих з анемією, що розвинулася на тлі хронічної серцевої недостатності, зайняли коефіцієнт насичення трансферину, сироваткове залізо і рівень гепсидину. Основним патогенетичним механізмом анемії на тлі хронічної серцевої недостатності є дисбаланс між доставкою заліза до еритробластів та високою активністю еритропоезу. При цьому обмеження доставки заліза виявилася більш вираженою, ніж еритропоетична активність.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемія, дефіцит заліза.

За даними епідеміологічних досліджень чотирирічна виживаність хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) сягає 50 %, половина пацієнтів з клінічно вираженою ХСН помирає протягом року. Висока частота щорічної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН складає близько 40 % і вимагає великих економічних витрат [1, 2, 3, 4].

Одним з чинників, що впливає на прогноз і клінічний перебіг ХСН, є супутня анемія. За даними великим проспективних досліджень, зниження рівня гемоглобіну (Hb) зазначено у 14 – 49 % хворих на ХСН [5]. Виразність анемії тісно пов'язана з тяжкістю клінічних проявів серцевої декомпенсації та ризиком смерті даної когорти хворих.

Причини, що призводять до зниження рівня Hb у даної когорти хворих різноманітні. Обговорюється роль дефіциту Fe абсолютного або функціонального характеру як результат надмірної активності гепсидину – центрального регулятора метаболізму Fe – внаслідок цитокинової активності [6, 7]. Невивченим залишається питання щодо виразності порушень тих чи інших ланок обміну Fe у анемічних пацієнтів з ХСН.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент 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 дослідження – провести ранжування відхилень параметрів метаболізму Fe від групи порівняння для побудови рангових структур і комплексної оцінки порушень роботи ланок обміну Fe у пацієнтів з анемією, що розвинулася на тлі ХСН.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 158 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±8.66 років). До основної групи увійшли 88 анемічних хворих на ХСН. Групу порівняння складала 70 хворих на ХСН без анемії. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарду, захворювання, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами, що були діагностовано напередодні госпіталізації або під час госпіталізації.

ФК ХСН встановлювали згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Діагноз анемії встановлювали згідно критеріїв 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 менш.

Серед пацієнтів основної групи ХСН II ФК діагностовано у 38 хворих, III ФК – 30 хворого та IV ФК – 20 хворих. Аналізуючи лабораторні показники згідно класифікації анемія легкого ступеня визначалась у 40 хворих, середнього ступеня тяжкості у 30 хворих та тяжкого – у 18 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, фіброгастроуденоскопію в разі потреби. Імуноферментним методом визначали концентрацію розчинного рецептора трансферину

(ppTf) (набор «Растворимый рецептор трансферрина – ИФА – БЕСТ», «Вектор-Бест», Россия), феритину («Ferritin ELISA», DAI, США), гепсидину («Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols», Peninsula Laboratories, LLC, США). Колориметричним методом визначали концентрацію заліза (Fe) («Liquick Cor-FERRUM», Cormay, Польща), залізов'язувальної здатності (ЗЗЗЗ) («CORMAY IBC», Cormay, Польща). Концентрацію трансферину (Тф) визначали імунотурбидиметричним методом за допомогою набору реагентів «TRANSFERRIN» (DIALAB, Австрія). Середній об'єм еритроцитів (фл або мкм³) розраховувався за формулою: $MCV = (\text{гематокрит, \%}) / (\text{кількість еритроцитів, (в млн)}) \cdot 10$. Середній вміст Hb в еритроцитах (г) розраховувалося за формулою: $MCH = (\text{Hb, г/100 мл}) / (\text{кількість еритроцитів, (в млн)})$. Коефіцієнт насичення трансферину (КНТ) розраховували як співвідношення рівня сироваткового Fe до рівня ЗЗЗЗ.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера.

Отримані результати та їхній аналіз. У табл. 1 представлено значення показників, що характеризують метаболізм Fe у хворих з анемією, що розвинулася на тлі ХСН. Групу порівняння складали хворі на ХСН без ознак анемії. Із табл. 1 випливає, що за більшістю показників виявлені достовірні відмінності між групами. При цьому у хворих з анемією на тлі ХСН в порівнянні з групою пацієнтів без анемії встановлено зниження значень Hb на 32,4 % ($p < 0,001$), MCH на 7,5 % ($p < 0,001$), MCV на 2,9 % ($p < 0,05$), сироваткового Fe на 50,8 % ($p < 0,001$), Тф на 35,6 % ($p < 0,001$), КНТ на 46,8 % ($p < 0,001$) і збільшення вмісту ppTf на 63,1 % ($p < 0,001$), гепсидина на 46,5 % ($p < 0,001$). Крім того, виявлена тенденція, що не досягає рівня достовірності, у вигляді підвищення рівня феритину на 12,9% ($p > 0,05$) і ЗЗЗЗ на 9 % ($p > 0,05$).

Таблиця 1
Значення показників метаболізму Fe у хворих з анемією на фоні ХСН (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти на ХСН з анемією n=88	Пацієнти на ХСН без ознак анемії n=70	P
Hb, г/л	91,5±1,84	135,4±1,42	<0,001
Феритин, нг/мл	174,2±18,69	153,6±18,34	>0,05
MCH, г/л	27,3±0,24	29,5±0,31	<0,001
MCV, фл	84,8±0,56	87,3±0,22	<0,05
ppTf, мкг/мл	3,67±0,22	2,25±0,07	<0,001
Сироваткове Fe, мкмоль/мл	9,65±0,49	19,6±1,04	<0,001
Тф, г/л	1,79±0,13	2,78±0,28	<0,001
КНТ, %	18,3±0,64	34,4±2,49	<0,001
Гепсидин, нг/мл	104,3±3,76	71,3±1,89	<0,001
ЗЗЗЗ, кмоль/л	60,8±7,76	55,8±3,75	>0,05

Однак встановлене високо достовірне порушення значень показників метаболізму Fe у хворих з анемією на тлі ХСН без ХХН по відношенню до групи порівняння не дають відповіді на питання

про ступінь виявлених відмінностей. Для вирішення цього завдання був використаний нормований показник – значення F-критерію.

Можна виділити 5 кластерів ступеня відмінностей значень показників від групи порівняння: дуже виражені ($F \geq 100$), виражені ($100 > F \geq 50$), помірні ($50 > F \geq 10$), незначні ($10 > F \geq 4$) і відповідні групи порівняння ($F \leq 3,96$). У кластер з дуже вираженими відхиленнями від групи порівняння увійшли: зниження рівня Hb ($F=316$; $p < 0,001$). Виражені порушення (другий кластер) були характерні для зниження рівня сироваткового Fe ($F=85$; $p < 0,001$) і значення КНТ ($F=82,0$; $p < 0,001$). Помірні відхилення від групи порівняння (третій кластер) встановлено щодо збільшення рівня гепсидина ($F=36$; $p < 0,001$) і ppTf ($F=17$; $p < 0,001$), а також зменшення змісту MCH ($F=31$; $p < 0,001$) та рівня Тф ($F=13$; $p < 0,001$). У передостанній кластер з незначними відхиленнями від групи порівняння увійшло зниження MCV ($F=7$; $p < 0,05$). Не виявили відхилень від групи порівняння (останній кластер) вміст феритину ($F=0,4$; $p < 0,001$) і значення ЗЗЗЗ ($F=0,1$; $p < 0,001$).

Використання середніх значень F-критерію дозволяє провести комплексну оцінку ступеня порушень окремих ланок метаболізму Fe у хворих з анемією на тлі ХСН без ХХН. Визначено, що найбільшою мірою від порушення метаболізму Fe у хворих на ХСН страждає кислородо-транспортна функція еритроцитів, що призводить до значного збільшення гіпоксії міокарда, викликаної ХСН. Провідними ланками у порушенні метаболізму Fe з'явилися виражене збільшення потреби тканин у Fe (F середнє=51; $p < 0,001$) на тлі значного зниження його транспортування в тканини (F середнє=47,3; $p < 0,001$). На цьому тлі активізація механізмів у вигляді посиленої регуляції метаболізму Fe (F середнє=35,5; $p < 0,001$) призводить до дефіциту компенсації внаслідок затримки Fe в депо (F середнє=3,1; $p < 0,05$) у зв'язку з блокадою депозитних ресурсів Fe. Отже основним патогенетичним механізмом анемії на тлі ХСН є дисбаланс між доставкою Fe до еритроblastів та високою активністю еритропоезу (F середнє=16,7; $p < 0,001$). При цьому обмеження доставки Fe (F середнє=47,3; $p < 0,001$) виявилася більш вираженою, ніж еритропоетична активність (F середнє=16,7; $p < 0,001$).

Отримані результати не суперечать даним світової медичної літератури. Надмірна активність цитокінів (особливо це стосується ФНП- α і ІЛ-6), яка спостерігається у пацієнтів з ХСН і ХХН, приймають участь у декількох гематологічних порушеннях: редукція продукції ЕПО нирками, що призводить до неадекватно низького рівня регулятора еритропоезу в умовах низького рівня Hb; знижена еритропоетична відповідь червоного кісткового мозку, гепсидин-індукована порушення адсорбції Fe у 12палій кишці, а також гепсидин-індукована пастка Fe у депозитних ресурсах гепатоцитів і макрофагів [8, 9, 10]. Тобто спостерігається порушення гомеостазу Fe шляхом залишення Fe у клітинах ретикулоендотеліальної системи, що призводить до виключення Fe із циркуляції, обмеження доставки Fe еритроїдним клітинам-попередникам [8, 9, 10, 11].

Таким чином проведене дослідження показало не тільки відхилення параметрів метаболізму Fe у анемічних пацієнтів на ХСН, а й розрахувало ступінь даних порушень.

Висновки:

1. Провідні місця в структурі порушень гомеостазу Fe у хворих з анемією, що розвинулася на тлі ХСН, зайняли КНТ, сироваткове Fe і рівень гепсидину.

2. Основним патогенетичним механізмом анемії на тлі ХСН є дисбаланс між доставкою Fe до еритробластів та високою активністю еритропоєзу (F середнє=16,7; p<0,001). При цьому обмеження доставки Fe (F середнє=47,3; p<0,001)

виявилася більш вираженою, ніж еритропоетична активність (F середнє=16,7; p<0,001).

Перспективами дослідження є визначення прогностичної цінності маркерів обміну Fe у відношенні до оцінки перебігу ХСН у пацієнтів з анемією.

Список літератури:

1. 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.
2. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/ Working Groups. / P. Seferovic, S. Stoerk, G. Filippatos, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. – Vol. 15, №9. – P. 948–959.
3. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012). / Л.Г. Воронков, Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін.// *Серцева недостатність*. – 2012. – № 3. – с. 60–90.
4. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. (Аналітично-статистичний посібник). Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – Київ, 2013. – 239 с.
5. Anemia and renal dysfunction in chronic heart failure. / P. van der Meer, D.J. van Veldhuisen // *Heart*. – 2009. – № 95. – P. 1808–1812.
6. 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.
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.
8. Coyne D.W. Heparin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. / Coyne D.W. // *Kidney Int*. – 2011. – № 80(3): 240–244.
9. Напалков Д. А. 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.
10. Systemic inflammation and anemia in chronic heart failure: a pathophysiological link? / S. Abromeit, C. Knies, H.B. Schmidt [et al.]// *Eur. Heart J*. – 2003. – 24. – P. 487.

Рындина Н.Г., Титова А.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет

РАНГОВАЯ СТРУКТУРА ОТКЛОНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ИХ КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Аннотация

В работе проведено ранжирование отклонений параметров метаболизма железа от группы сравнения для построения ранговых структур и комплексной оценки нарушений работы звеньев обмена железа у пациентов с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности. Ведущие места в структуре нарушений гомеостаза железа у больных с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности, заняли коэффициент насыщения трансферрина, сывороточное железо и уровень гепсидина. Основным патогенетическим механизмом анемии на фоне хронической сердечной недостаточности является дисбаланс между доставкой железа к эритробластам и высокой активностью эритропоэза. При этом ограничение доставки железа оказалось более выраженным, чем эритропоэтическая активность.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, дефицит железа.

Ryndina N.G., Tytova G.Yu.

Kharkiv National Medical University

THE RANK STRUCTURE OF THE DEVIATIONS OF PARAMETERS OF IRON METABOLISM AND COMPREHENSIVE ASSESSMENT IN ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Summary

In the work ranking deviations iron metabolism parameters from the comparison group to build rank structures and integrated assessment of disorders of the links of iron metabolism in patients with anemia, developed on a background of chronic heart failure. Leading positions in the structure of disorders of iron homeostasis in patients with anemia, developed on a background of chronic heart failure, took the ratio of transferrin saturation, serum iron levels and hepcidin. The main pathogenetic mechanism of anemia in chronic heart failure is an imbalance between the delivery of iron to erythroblasts and high activity of erythropoiesis, this limit of iron delivery was more pronounced than the erythropoietic activity.

Keywords: chronic heart failure, anemia, iron deficiency.