

ток крови часто переходит в турбулентный [13], обогащаясь большим количеством продуктов распада и секреции клеток [12], вышеназванные особенности эритроцитов с ссD(E/e)-фенотипом, вероятно, оказываются значимыми и реализуются усиленной деструкцией клеток.

Поскольку проведенное исследование обнаружило несколько "рисковых" эритроцитарных фенотипов как по групповым (AB0), так и по резус-антигенам, интересно было оценить прогностическую значимость таковых у кардиохирургических больных. Так, вероятность развития выраженного гемолиза после ИК у носителей различных фенотипов составила: при 0(I)–0,14; B(III)–0,55; AB(IV)–0,57; ссDEE–0,67; ссDEe–0,71; ссDee–0,80. Указанные значения достоверно отличались от вероятности развития выраженной гемоглобинемии у кардиохирургических больных в целом, равной 0,34 (36 больных из 106 оперированных). Из этого следует, что определение резус-фенотипа эритроцитов является более информативным, но прогностическую значимость при этом имеют минорные фенотипы (ссDEE, ссDEe и ссDee), которые редко встречаются в популяции – менее чем у 10% доноров [1]. Очевидно, что отсутствие данных резус-фенотипов эритроцитов у кардиохирургических больных не гарантирует развития умеренного гемолиза после операции с ИК. Прогнозирование уровня гемоглобинемии у таких лиц целесообразно проводить по антигенам системы AB0.

Заключение. Предварительные клинические данные о возможности прогнозирования выраженности постперфузионного гемолиза по антигенам системы AB0 и резус (0(I), B(III) и AB(IV); ссDEE, ссDEe и ссDee) у кардиохирургических пациентов имеют убедительную теоретическую основу и могут стать прототипом для разработки системы дооперационного прогнозирования гемолитических расстройств после ИК.

© Н. А. МАКАРОВА, И. И. ШАПОШНИК, 2013

УДК 616.12-008.46-036.12-06:616.155.194.8]-074

Н. А. Макарова, И. И. Шапошник

ПРОГЕПСИДИН В ДИАГНОСТИКЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АНЕМИЕЙ

ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия

Обследовали 52 больных с хронической сердечной недостаточностью; среди них 26 больных имели анемию. Не отмечено ожидаемого увеличения продукции прогепсидина на фоне повышенных сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов. Тенденция к снижению уровня прогепсидина наряду со снижением содержания железа и ферритина в сыворотке крови свидетельствовала об истощении запасов железа в организме.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, провоспалительные цитокины, прогепсидин, дефицит железа, анемия

N.A. Makarova, I.I. Shaposhnik

PROHEPSIDIN IN DIAGNOSTIC OF IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC FAILURE AND ANEMIA

The sample for examination included 52 patients with chronic cardiac failure and 26 patients with anemia amongst. The expected increase of production of prohepsidin against the background of increased serum concentrations of anti-inflammatory cytokines was not detected. The tendency to decrease level of prohepsidin alongside with decrease of content of serum iron and ferritin in blood serum testified depletion of iron resources in organism.

Key words: chronic cardiac failure, anti-inflammatory cytokines, prohepsidin, iron deficiency, anemia

ЛИТЕРАТУРА

1. *Веснина Н. В.* Rh-антигены эритроцитов: аллоиммунизация и влияние на состояние периферического звена эритрона при гемотрансфузии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2008.
2. *Дементьева И. И., Морозов Ю. А., Чарная М. А.* // Кардиол. и сердечно-сосуд. хир. – 2008. – № 6. – С. 60–63.
3. *Дуткевич И. Г.* // Вестн. хир. – 2007. – № 5. – С. 77–80.
4. *Лакин Г. Ф.* Биометрия – 4-е изд. – М.: Высшая школа, 1990.
5. *Луценко М. Т., Андриевская И. А., Пишуткина Н. А.* // Современные методы системного анализа и возможности их применения в медицинской науке. – 2010. – Т. 24, № 2. – С. 98–100.
6. *Минеева Н. В.* Группы крови человека. Основы иммунологии. – СПб., 2004.
7. *Оловникова Н. И., Николаева Т. Л.* // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 37–45.
8. *Рождественская М. А.* // Актуальные вопросы переливания крови. – 1955. – № 4. – С. 55.
9. *Токарев Ю. Н.* Техническое руководство американской ассоциации банков крови: Пер. с англ. – Милан: Европейская школа трансфузионной медицины, 2000.
10. *Турбасова Н. В., Плотникова М. В., Ильдебенева С. А.* // Вестн. Уральск. мед. акад. науки. – 2009. – № 2. – С. 108–109.
11. *Daniels G.* // Blood Rev. – 1999. – Vol. 13, № 1. – P. 14–35.
12. *Paparella D., Yau T. M., Young E.* // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2002. – Vol. 21, № 2. – P. 232–244.
13. *Vercaemst L.* // J. Extra Corporeal. Technol. – 2008. – Vol. 40, № 4. – P. 257–267.
14. *Wright G.* // Perfusion. – 2001. – Vol. 16, N 5. – P. 345–351.
15. *Zhu K., Amin M. A., Kim M. J. et al.* // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, N 24. – P. 2169–2177.

Поступила 19.01.12

Течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний осложняется развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). К ключевым звеньям ее патогенеза относятся нейрогуморальный дисбаланс и хроническая ак-

тивация иммунной системы. Активированные макрофаги и Т-лимфоциты продуцируют реактивные перекисные соединения и провоспалительные цитокины – интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей α (ФНО α), участвующие

в иммуновоспалительных реакциях [3]. Одновременно с повреждением кардиомиоцитов и периферических тканей провоспалительные цитокины вызывают различные метаболические изменения в организме, в том числе и в обмене железа. Нарушения гомеостаза железа связаны с индукцией синтеза гепсидина в печени ИЛ-6. Гепсидин является железорегуляторным гормоном. Избыточная продукция гепсидина тормозит абсорбцию железа в кишечнике и его реутилизацию из клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [4, 5]. Это приводит к снижению концентрации сывороточного железа, железодефицитному эритропоэзу и анемии. Возникновению анемии способствует также опосредованное цитокинами (в первую очередь ФНО α) угнетение эритропоэза и продукции эритропоэтина (ЭПО) почками. Гемическая и циркуляторная гипоксия ингибирует синтез гепсидина через вовлечение в процесс гипоксией индуцированного фактора (HIF) α или, косвенно, через эритроидный регулятор [4]. На животных моделях доказано, что стимулирующий эритропоэз ЭПО негативно влияет на экспрессию мРНК гепсидина [8, 9]. У больных с ХСН, страдающих гемической и циркуляторными формами гипоксии, получена обратная зависимость между уровнями ЭПО и гепсидина в крови [7]. К уменьшению продукции гепсидина приводит истощение запасов железа в организме вследствие неполноценного питания, нарушения его всасывания в кишечнике и микроревотечений из желудочно-кишечного тракта. Уровень сывороточного ферритина (ФС) считается наиболее информативным тестом, отражающим запасы железа в клетках РЭС, однако воспаление может индуцировать повышенную экспрессию ферритина. Высказано предположение о возможном использовании гепсидина как маркера дефицита железа при анемии воспаления. Вместе с тем клиническая значимость этого показателя окончательно не определена [4].

Цель работы – оценить взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, прогепсидина и показателей обмена железа в крови больных с ХСН.

Материалы и методы. Обследованы 52 больных с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA в возрасте 73 ± 10 лет, находившихся в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 1 Челябинска. Анемия по критериям ВОЗ выявлена у 26 больных. Гипохромный характер анемии установлен в 9 случаях, у остальных больных она была нормохромной. В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом, злокачественными новообразованиями, инфекциями, иммуновоспалительными заболеваниями, кровотечениями и болезнями почек. Контрольная группа состояла из 10 добровольцев в возрасте 67 ± 8 лет, не имевших клинико-инструментальных признаков сердечно-сосудистых заболеваний и анемии.

Показатели периферической красной крови (количество эритроцитов и гемоглобина в 1 л крови, эритроцитарные индексы, показатель гематокрита) изучали на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-6400. Концентрацию железа в сыворотке крови (ЖС) и ее общую железосвязывающую способность (ОЖСС) измеряли колориметрическим методом (набор реагентов ВИТАЛ). Рассчитывали степень насыщения трансферрина железом (НТЖ). Методом двух-сайтового твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни ФНО α (тест-система Biosource, содержащая моноклональные антитела к человеческому ФНО α), ИЛ-6 (тест-система Biosource, содержащая

Характеристика обследованных групп ($\bar{X} \pm \sigma$)

| Показатели | Группа больных с ХСН ($n = 52$) | Контрольная группа ($n = 10$) | Критерий Стьюдента (t) |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | $4,31 \pm 0,20$ | $4,51 \pm 0,24$ | -1,158 |
| Гемоглобин, г/л | $125,25 \pm 5,12$ | $139,50 \pm 6,23$ | -0,131 |
| Гематокрит, % | $37,48 \pm 1,51$ | $39,31 \pm 1,88$ | -0,196 |
| Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (МСН), пг | $29,90 \pm 2,05$ | $30,99 \pm 1,11$ | -0,063 |
| Средний объем эритроцита (MCV), фл | $83,89 \pm 2,31$ | $86,68 \pm 2,99$ | -0,127 |
| ЖС, мкмоль/л | $14,34 \pm 2,06$ | $19,90 \pm 3,15$ | -0,318 |
| ОЖСС, мкмоль/л | $45,60 \pm 4,18$ | $54,23 \pm 11,65$ | -0,107 |
| НТЖ, % | $31,69 \pm 3,78$ | $38,26 \pm 5,04$ | -0,112 |
| ФС, нг/мл | $110,13 \pm 24,8$ | $138,83 \pm 99,02$ | -0,008 |
| Прогепсидин, нг/мл | $84,90 \pm 6,89$ | $85,70 \pm 13,99$ | -0,004 |
| ИЛ-6, пг/мл | $8,91 \pm 4,59$ | $2,09 \pm 0,71$ | 0,079 |
| ФНО α , пг/мл | $14,55 \pm 1,71$ | $8,71 \pm 2,08$ | 0,496 |

Примечание. Критическое значение критерия Стьюдента $t_{cr} = 2,000$ при $p < 0,05$. Статистически значимых различий между группами не обнаружено.

моноклональные антитела к человеческому ИЛ-6), ферритина (тест-система ORGenТес, содержащая поликлональные антитела к человеческому ферритину) и прогепсидина – предшественника зрелого биоактивного гепсидина (набор реагентов IBL, содержащий поликлональные антитела к человеческому прогепсидину). Статистическую обработку результатов проводили в приложении MS Excel 2004 for Mac. Показатели в таблице представлены как $\bar{X} \pm \sigma$ при $p < 0,05$, где \bar{X} – среднее выборочное и σ – стандартное отклонение. Дисперсионный анализ полученных данных проводили с помощью критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Характеристика больных с ХСН и обследованных контрольной группы приведена в таблице. Уровни провоспалительных цитокинов у больных ХСН находились в диапазоне: ИЛ-6 – от 1,13 до 89,89 пг/мл, ФНО α – от 6,18 до 72,02 пг/мл. Воспаление в организме инициируется ФНО α [6]. Повышенные уровни ФНО α в сыворотке крови обнаружены у 31 из 52 больных. ФНО α оказывает действие на различные клетки путем генной индукции ростовых и транскрипционных факторов, мембранных рецепторов, ИЛ-6 и других цитокинов, а также острофазовых белков [3, 6]. У 30 больных одновременно с увеличением его содержания в крови определялись повышенные концентрации ИЛ-6. В целом маркеры воспалительной реакции выявлены у 50 из 52 больных. На фоне имеющегося воспаления уровни прогепсидина у больных с ХСН статистически значимо не различались с показателями в контроле (см. таблицу) и составляли от 51,38 до 408,40 нг/мл. ИЛ-6 способен стимулировать экспрессию мРНК гепсидина путем активации сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT-3, который связывается с регуляторным элементом промотора гена гепсидина NAMР [5]. Повышенные концентрации прогепсидина в крови, однако, отмечены только у 5 из 52 обследованных больных с ХСН. Анализ уровней ФНО α и прогепсидина показал отсутствие зависимости между ними. При повышении концентрации ИЛ-6

Для корреспонденции:

Макарова Надежда Александровна, канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней
Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64
Телефон: (351) 232-67-43
E-mail: zhele@list.ru

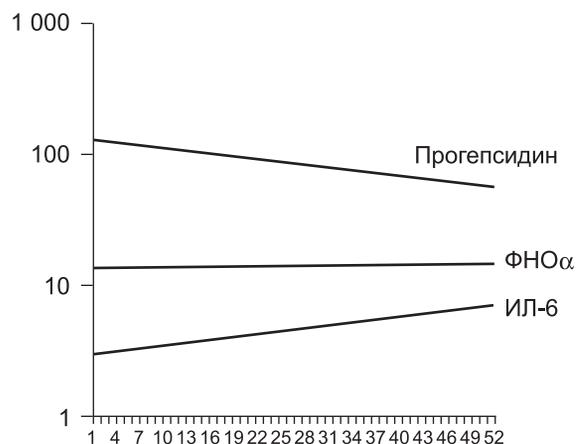


Рис. 1. Динамика уровней провоспалительных цитокинов и прогепсидина в группе больных с ХСН.

Здесь и на рис. 2 по осям абсцисс – цифрами закодированы фамилии больных, по осям ординат – значения исследуемых показателей.

наблюдалось снижение уровней прогепсидина в крови (рис. 1). Низкие значения прогепсидина в сыворотке крови были зарегистрированы у 8 из 52 больных. Следовательно, воспалительный путь регуляции синтеза прогепсидина в организме большинства больных не являлся ведущим. Наличие анемии у половины обследованных с ХСН не исключало ингибирующего влияния гемической гипоксии на продукцию прогепсидина, у 6 из них отмечены сниженные уровни прогепсидина в сыворотке крови.

Продукция прогепсидина определяется также количеством циркулирующего и депонированного железа. Природа этого сигнала до конца неизвестна [4]. Установлено, что гепсидиновая мРНК не содержит регуляторных механизмов, распознающих железо, но может регулироваться транскрипционным фактором, на который влияет избыток железа [2]. Уровни ЖС в группе ХСН колебались в диапазоне от 5,7 до 27,7 мкмоль/л. Снижение уровня ЖС по сравнению с показателем в контроле (см. таблицу) отмечено в 33 случаях, в том числе у 17 больных с анемией. Дефицит железа составлял от 4,34 до 10,3 мкмоль/л. Уровни ФС у больных составляли от 27,80 до 1682,29 нг/мл. Из 52 больных у 36 значения ФС совпадали с показателем в контрольной группе (см. таблицу), у 8 были сниженными (в том числе у 6 с анемией) и у 8 превышали их. Остальные показатели обмена железа были следующими: ОЖСС – от 18,4 до 61,2 мкмоль/л, НТЖ – от 13,35 до 56,66%. Таким образом, абсолютный дефицит железа подтвержден у 8 (15,4%) из 52 больных. Железодефицитная анемия имела место в 6 (23,1%) из 26 случаев. На распространенность дефицита железа у больных с ХСН указывают многие клиницисты. Так, железодефицитное состояние при ХСН и анемии обнаружено у 25–78% больных, а без анемии – у 26–60% [1]. При анализе зависимости уровней прогепсидина и показателей обмена железа у больных с ХСН отмечено, что при снижении его концентрации в

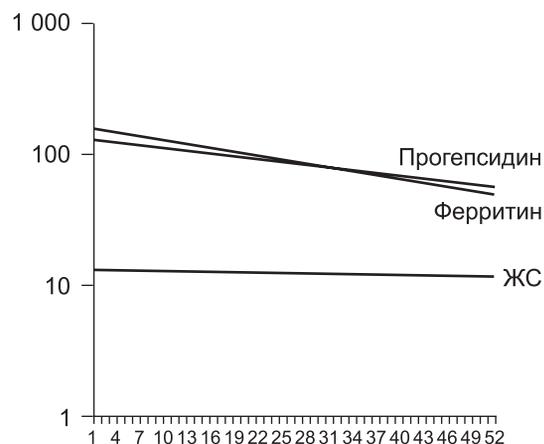


Рис. 2. Динамика уровней прогепсидина и показателей обмена железа в группе больных с ХСН.

крови у больных снижались и уровни ЖС. Выявлена прямая зависимость уровней прогепсидина и ФС (рис. 2). Самые низкие значения прогепсидина (менее 63 нг/мл) наблюдались у больных с анемией при уровнях ЖС 4,3 и 5,7 мкмоль/л, ФС 16,83 и 23,10 нг/мл.

Выводы. 1. Не отмечено ожидаемого увеличения продукции прогепсидина на фоне повышенных концентраций провоспалительных цитокинов.

2. Тенденция к снижению уровня прогепсидина наряду со снижением содержания ЖС и ФС свидетельствовала об истощении запасов железа в организме.

3. Определение уровня прогепсидина в сыворотке крови может быть использовано как индикатор возможного развития абсолютного дефицита железа у больных с ХСН и анемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Копылов Ф. Ю., Щекочихин Д. Ю. Русский медицинский журнал. 2011; 19 (2): 1–4.
2. Левина А. А., Казюкова Т. В., Цветаева Н. В. и др. Педиатрия. 2008; 87 (1): 67–74.
3. Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б. Терапевтический архив. 2001; 12: 82–84.
4. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.; 2011. 304 с.
5. Смирнов О. А. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 20 (5): С. 10–15.
6. Теплова С. Н., Алексеев Д. А. Секреторный иммунитет. Челябинск; 2002. 200 с.
7. Matsumoto M., Tsujino T., Lee-Kawabata M. et al. Circ. J. 2010; 74 (2): 301–306.
8. Pinto J. P., Ribeiro S., Pontes H. et al. Blood. 2008; 111 (12): 5727–5733.
9. Vokurka M., Krijt J., Sulc K., Necas E. Physiol. Res. 2006; 55 (6): 667–674.

Поступила 26.03.12