

## ІНДЕКС ТРАНСФЕРИН / log ФЕРИТИНУ ЯК МАРКЕР ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ У АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

Риндіна Н. Г., Дунаєва І. П., Мішина М. М., Зінчук А. М.

*Харківський національний медичний університет  
nryndina81@gmail.com*

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є причиною величезних людських і соціально-економічних втрат. Сьогодні на ЦД 2 типу страждають 260 млн людей у всьому світі [1]. В Україні виявлено більше 1 млн жителів з даною патологією. Наявність ЦД 2 типу підвищує смертність у 2–3 рази, знижує тривалість життя на 10–30 %. За даними ВООЗ, в економічно розвинутих державах до 4–6 % населення хворіє на ЦД 2 типу, а кожні 13–15 років кількість хворих з даною патологією подвоюється [2].

Характерним ускладненням ЦД 2 типу є нефропатія. Враховуючи прогресуюче зростання захворюваності на ЦД 2 типу, збільшення тривалості життя, зростає і розповсюдженість діабетичного ураження нирок. За прогнозами епідеміологів, до 2025 р. третину всіх хворих, які потребують проведення гемодіалізу, складатимуть хворі на діабетичну нефропатію (ДН). Частота виявлення ДН значною мірою залежить від тривалості ЦД. Поширеність ДН у хворих на ЦД 2 типу з тривалістю захворювання до 10 років становить 5–6 %, до 20 років — 25–30 %, до 30 років — 35–40 %.

В індустріально розвинених країнах ДН стала провідною причиною термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) [3]. Найбільш раннім і частим ускладненням ХХН є анемія ниркового генезу, яка зазвичай спостерігається при зниженні клі-

ренсу креатиніну до 40–60 мл/хв. Проте у хворих з ДН анемія розвивається при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ): < 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у чоловіків і < 70 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у жінок [4]. За наявності III стадії ХХН більше 20 % хворих з ДН мають анемію.

Анемія розглядається як маркер несприятливого перебігу серцево-судинних захворювань, зокрема хронічної серцевої недостатності (ХСН) [5, 6]. Останні десять років увагу дослідників привертає коло патофізіологічних взаємин між нирками, ХСН та анемією, яке отримало назву «кардіоренальний анемічний синдром» [7]. За даними D. S. Silverberg, у 80 % хворих, що страждають на хронічну ниркову недостатність (ХНН) та анемію, діагностується ХСН, з них 50 % хворіють на ЦД 2 типу [8].

Причини, що призводять до зниження рівня гемоглобіну (Hb) у хворих на ХСН та ДН, різноманітні. Важливе місце належить наявності токсичної дії прозапальних цитокінів, яка веде до порушень діяльності фондів заліза (Fe) [8, 9]. Наявність дефіциту Fe розглядається як негативний індикатор несприятливого перебігу ХСН як за наявності, так і за відсутності анемії. Незважаючи на зацікавленість дослідників щодо проблеми формування анемічного синдрому, дискусійним залишається питання характеру порушень ферокінезу у пацієнтів з ДН та ХСН.

Визначення стандартних показників, що характеризують обмін Fe (рівні сироваткового Fe та феритину), є неприйнятними для проведення диференційної діагностики типу феродефіциту, адже концентрація Fe сироватки є малоінформативною, а рівень феритину безпосередньо залежить від виразності запального процесу. Наявність високих концентрацій прозапальних цитокінів у пацієнтів з ХСН підтверджується багатьма дослідженнями і не викликає сумніву [8]. Пошук нових специфічних маркерів для оцінки порушень метаболізму Fe, що не залежать від високої імунізапальної активності, розглядається як актуальне завдання сучасної медицини. У зв'язку з цим важливим є аналіз динаміки індексу трансферин (Тф) / log фе-

ритину у хворих з анемічним синдромом на тлі ХСН і ДН, який рекомендується для використання в якості рутинного лабораторного тесту з метою покращення діагностики залізодефіциту в тих випадках, коли визначення рівня феритину як індикатора депонованого фонду Fe є непереконливим [10].

Метою нашого дослідження була оцінка характеру феродефіциту на підставі визначення індексу трансферин / log феритину та коефіцієнту насичення трансферину (КНТ), а також аналіз діяльності фондів депонованого Fe на підставі визначення феритину, транспортного Fe та трансферину у хворих на хронічну серцеву недостатність та діабетичну нефропатію з анемією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 108 хворих на ХСН II–IV функціональних класів внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік хворих  $71,4 \pm 8,7$  років).

До основної групи увійшли 50 анемічних хворих на ХСН, у яких діагностовано ДН. Групу порівняння складала 58 хворих на ХСН без анемії та ознак нефропатії. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, а також захворювання, які могли б стати причиною анемії (патологія шлунково-кишкового тракту; онкологічні захворювання; кровотечі, діагностовані напередодні або під час госпіталізації).

Функціональний клас ХСН встановлювали згідно класифікації NYHA. Діагноз анемії встановлювали у відповідності до критеріїв Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): концентрації Hb у венозній крові  $< 120$  г/л для жінок та  $< 130$  г/л для чоловіків.

Всім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за показниками ШКФ, яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: електрокардіографію, ехокардіографію у доплер-режимі, ультразвукове

дослідження печінки та нирок, фіброгастро-дуоденоскопію за потребою.

Концентрацію Тф визначали імунотурбидиметричним методом за допомогою набору реагентів «TRANSFERRIN» (DIALAB, Австрія). Концентрацію ррТф визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Растворимый рецептор трансферрина — ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Росія). Вміст альбуміну в сечі визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи «Альбумін-ІФА» («Гранум», Україна), концентрації альбуміну у діапазоні 20–200 мг/л вважали критерієм мікроальбумінурії (МАУ). Концентрацію феритину визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Ferritin ELISA» (DAI, США).

Коефіцієнт насичення трансферину (КНТ) розраховували як співвідношення рівня сироваткового Fe до рівня Тф. Цей коефіцієнт чисельно відображує стан функціонуючого Fe. Розраховували показник Тф/log феритину як співвідношення рівня розчинного рецептора трансферину до логарифму феритину [10]. При цьому індексу Тф/log феритину  $> 1,7$  розглядався як маркер абсолютного залізодефіциту.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету Statistica, версія 8.0. Дані представлено у вигляді

ді середніх величин та похибки середнього ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ). Оцінку різниць між групами проводили за допомогою критерію F-Фішера. Наявність кореляційних взаємозв'язків між

досліджуваними показниками визначено за допомогою коефіцієнту кореляцій Спірмена (r). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих основної групи (анемія на тлі ХСН та ДН) при співставленні з хворими групи порівняння (ХСН без ознак ДН та анемії) знайдено статистично значуще зниження рівнів Нв, еритроцитів та кольорового показника (КП) (див. табл.). У хворих основної групи виявлено статистично значуще зниження ШКФ та підвищення альбумінурії проти показників у групі порівняння.

З метою оцінки обміну Fe у хворих на ХСН з ДН та анемією проаналізовано динаміку КНТ, рівнів Тф, феритину, індексу Тф/log феритину. У пацієнтів основної групи виявлено зниження концентрації Тф, КНТ та індексу Тф/log феритину. Нашу увагу привернув той факт, що рівні феритину не різнилися між собою у пацієнтів обох груп ( $p \geq 0,05$ ). При вивченні характеру кореляції між досліджуваними показниками у хворих основної групи знайдено прямі зв'язки між Нв і феритином ( $r = 0,20$ ,  $p \geq 0,05$ ), Нв і індексом Тф/log феритину

( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ), Нв і Тф ( $r = 0,26$ ,  $p \geq 0,05$ ) та зворотні — між Нв і КНТ ( $r = 0,22$ ,  $p \geq 0,05$ ), Нв і ШКФ ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ).

Тобто наявність низьких рівнів Нв у хворих на ХСН та ДН асоціюється з порушенням діяльності транспортного фонду Fe. Рівень фонду депонованого Fe залишався у межах норми за показниками концентрацій феритину. Статистично значуще зниження індексу Тф/log феритину вказує на відсутність абсолютного дефіциту заліза, що підтверджується концентрацією феритину, яка вірогідно не відрізнялась від норми. Проте, зниження КНТ свідчить на користь відносного феродефіциту. Отримані результати не суперечать результатам D. Silverberg та співавт., які вказують на переважання ознак функціонального залізодефіциту у хворих з кардіоренальним синдромом, більшість з яких страждає на ЦД 2 типу [7].

Зниження КНТ на тлі концентрації феритину менш 30 нг/мл описує абсолютний

Т а б л и ц я

**Показники еритропоезу, функціонального стану нирок та метаболізму заліза у анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність в залежності від наявності або відсутності діабетичної нефропатії**

Показник	Основна група — хворі на ХСН та ДН з анемією (n = 50)	Група порівняння — хворі на ХСН без ознак ДН та анемії (n = 58)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$3,38 \pm 0,10^*$	$4,62 \pm 0,06$
Гемоглобін, г/л	$89,57 \pm 3,05^*$	$136,3 \pm 1,4$
КП, Од.	$0,79 \pm 0,007^*$	$0,88 \pm 0,003$
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	$50,39 \pm 2,86^*$	$85,64 \pm 2,84$
Альбумін сечі, мг/л	$101,3 \pm 10,14^*$	$21,25 \pm 1,42$
Трансферин, г/л	$1,48 \pm 0,37^*$	$2,78 \pm 0,28$
Феритин, нг/мл	$174,2 \pm 21,45$	$153,6 \pm 18,34$
Трансферин/log феритину	$0,68 \pm 0,05^*$	$1,06 \pm 0,05$
Коефіцієнт насичення трансферину, %	$17,54 \pm 1,04^*$	$34,4 \pm 2,45$

Примітка. \* — статистично значущі відмінності між основною групою та групою порівняння ( $p < 0,05$ ).

дефіцит Fe, визначення якого не викликає сумніву [11]. Найбільшу складність в плані діагностики реальної, справжньої картини порушень метаболізму Fe, яка стає причиною неефективного еритропоезу, представляє когорта пацієнтів з рівнем феритину 100 нг/мл, що простежується у досліджуваній нами основній групі хворих. Саме в цьому випадку визначення індексу Tf/log феритину розглядається як ідентифікаційний критерій можливого збідненого резервованого фонду Fe та пропонується як привабли-

ва альтернатива традиційним лабораторним дослідженням [10].

Таким чином, у хворих на ХСН та ДН нами виявлено зміни метаболізму Fe у вигляді порушення діяльності транспортного фонду Fe за наявності ознак відносного дефіциту Fe. При цьому рівень резервованого Fe залишається у межах норми. Перспективами дослідження є визначення особливостей трофологічного статусу у анемічних хворих на ХСН за наявності ЦД 2 типу або без нього.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на хронічну серцеву недостатність та діабетичну нефропатію наявність анемії характеризується виснаженням транспортного фонду Fe та достатнім фондом депонованого Fe.
2. У анемічних пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та діабетичною нефропатією відсутні елементи абсолютного дефіциту Fe, проте наявні ознаки відносного феродефіциту.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Diabetologia* 2012; 6(55): 1577-1596.
2. Litvinova LO, Tonkovid OB. *Shidnoyevrop Zhurn Gromad Zdorov'ya* 2008; 3(3):92-96.
3. Graham UM, Magee GM, Hunter SJ, et al. *Ulster Med J* 2010; 2(79):57-61.
4. Astor B, Muntner P, Levin A, et al. *Arch Intern Med* 2002; 162:1401-1408.
5. Vlagopoulos P, Tighiouart H, Weiner D, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3403-3410.
6. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, et al. *Europ J Heart Failure* 2011; 13:61-67.
7. Silverberg D, Steinbruch SD, Schwartz Y. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 295-310.
8. Silverberg D, Iaina A, Wexler D, et al. *Hypertension* 2011; 57:381-382.
9. Amosova EN, Sidorova LL, Tsaralunga VN, et al. *Sertse Sudyny* 2011; 3:71-80.
10. Castel R, Martine GH, Droogendijk J, et al. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(8):1-7.
11. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L. *Europ Heart J* 2005; 26:2232-2237.

## ІНДЕКС ТРАНСФЕРИН / log ФЕРИТИНУ ЯК МАРКЕР ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ У АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

Риндіна Н. Г., Дунаєва І. П., Мішина М. М., Зінчук А. М.

Харківський національний медичний університет  
nryndina81@gmail.com

Дослідження показало, що у хворих з анемією, що розвинулася на тлі хронічної серцевої недостатності та діабетичної нефропатії, спостерігається порушення діяльності транспортного фонду заліза за наявності достатнього рівня фонду депонованого заліза. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та діабетичною нефропатією наявність анемії характеризується відсутністю елементів абсолютного дефіциту заліза, проте присутні ознаки відносного феродефіциту.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, діабетична нефропатія, анемія, метаболізм заліза.

**ИНДЕКС ТРАНСФЕРРИН / log ФЕРРИТИНА КАК МАРКЕР  
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА У АНЕМИЧНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ**

**Рындина Н. Г., Дунаева И. П., Мишина М. М., Зинчук А. Н.**

*Харьковский национальный медицинский университет  
nryndina81@gmail.com*

Исследование показало, что у больных с анемией, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности и диабетической нефропатии, наблюдается нарушение деятельности транспортного фонда железа при достаточном уровне фонда депонированного железа. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической нефропатией наличие анемии характеризуется отсутствием элементов абсолютного дефицита железа, однако присутствуют признаки относительного ферродефицита.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия, анемия, метаболизм железа.

**INDEX TRANSFERRIN/log FERRITIN AS A MARKER OF IRON DEFICIENCY IN  
ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETIC  
NEPHROPATHY**

**N. G. Ryndina, I. P. Dunaeva, M. M. Mishina, A. M. Zinchuk**

*Kharkiv National Medical University  
nryndina81@gmail.com*

The study showed that in patients with anemia that developed on the background of chronic heart failure and diabetic nephropathy observed disruption of the transport iron pool in an adequately fund deposited iron. In patients with chronic heart failure and diabetic nephropathy presence of anemia characterized by the absence of elements of absolute iron deficiency, but there are signs of relative ferro-deficiency.

**K e y w o r d s:** chronic heart failure, diabetic nephropathy, anemia, iron metabolism.