

ФЕРИТИН, ЗАПАЛЕННЯ ТА ФРФ-23 ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

Резюме. Фактор росту фібробластів-23 (ФРФ-23) – фосфатрегулювальний гормон, секретований здебільшого остеоцитами, рівень якого зростає у відповідь на підвищення концентрації фосфатів при розвитку ниркової недостатності. Хоча ФРФ-23 допомагає запобігти гіперфосфатемії, підвищений його рівень незалежно пов'язаний із судинною дисфункцією, гіпертрофією лівого шлуночка, підвищеним ризиком виникнення ССЗ і смертю у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН).

Мета дослідження – вивчити стан системного запалення при ХХН шляхом оцінки рівня С-реактивного білка (СРБ) та феритину і дослідити зв'язок між ФРФ-23 та маркерами запалення при ХХН.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 106 осіб, 47 жінок (44 %) та 59 чоловіків (56 %) віком (49,6±13,9) року із ХХН. Лабораторні дослідження включали визначення рівня феритину, СРБ, гемоглобіну (Hb). С-кінцевий фрагмент ФРФ-23 визначали за допомогою набору реактивів для імуноферментного аналізу “Biomedica” на апараті STAT FAX 303 Plus.

Результати досліджень та їх обговорення. При обстеженні пацієнтів із ХХН виявлено прогресивне зростання рівня СРБ від ХХН I (0,95 мг/л) до ХХН V (25,7 мг/л) ($p<0,001$) паралельно з розвитком ниркової недостатності. Дослідження концентрації феритину показало суттєве зростання його рівня вже на II стадії ХХН (167,23 нг/мл), порівняно із ХХН I (57,53 нг/мл) ($p<0,05$), та досягнення максимальних значень на термінальній стадії ХХН (285,1 нг/мл) ($p<0,001$). Виявлено негативний зв'язок між феритином та гемоглобіном ($R = -0,37$; $p<0,001$), оскільки його концентрація знижувалася від ХХН I (141 г/л) до ХХН V (88 г/л) ($p<0,001$). Концентрація С-кінцевого фрагменту ФРФ-23 прогресивно зростала паралельно зі зниженням ШКФ, досягаючи найвищих значень на V стадії ХХН ($p<0,001$). Виявлено позитивний зв'язок між концентрацією феритину та СРБ ($R=0,41$; $p<0,001$).

Висновки. Сироватковий рівень феритину зростає паралельно зі зниженням ШКФ і володіє достовірним негативним зв'язком із концентрацією гемоглобіну та позитивним зв'язком із рівнем СРБ та ФРФ-23 у пацієнтів із I–V стадіями ХХН. Цей рівень не здатний самостійно відобразити забезпечення організму залізом при ХХН і може слугувати маркером запалення у цієї когорти пацієнтів. Сироваткова концентрація СРБ зростає паралельно зі зниженням ШКФ, досягаючи максимальних значень при ХХН V, та володіє достовірним позитивним зв'язком з рівнем ФРФ-23 при ХХН.

Ключові слова: феритин; запалення; СРБ; гемоглобін; анемія; фактор росту фібробластів-23; хронічна хвороба нирок.

ВСТУП Фактор росту фібробластів-23 (ФРФ-23) – фосфатрегулювальний гормон, секретований здебільшого остеоцитами [1], рівень якого зростає у відповідь на підвищення концентрації фосфатів при розвитку ниркової недостатності [2]. Хоча ФРФ-23 допомагає запобігти гіперфосфатемії, підвищений його рівень незалежно пов'язаний із судинною дисфункцією [3], гіпертрофією лівого шлуночка [4], підвищеним ризиком виникнення ССЗ і смертю у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) [5, 6].

ХХН асоціюється з підвищеним рівнем запальних маркерів [7, 8], які, у свою чергу, пов'язані з атеросклерозом [9], більш швидкими темпами прогресування ХХН [10] і підвищеним ризиком смерті [8, 11]. Ці спостереження дозволяють припустити, що запалення відіграє важливу роль у патофізіології серцево-судинних захворювань при ХХН. Зважаючи на високу поширеність запалення та надлишок ФРФ-23 при ХХН [12], а також на спостереження, що кожен зі згаданих факторів є прогностичною ознакою підвищеного ризику несприятливих клінічних наслідків, тривають дослідження зв'язку між ФРФ-23 та маркерами запалення.

Сироватковий феритин широко використовують у клінічній практиці як інструмент скринінгу для виявлення дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії. Проте нещодавні дослідження поставили під сумнів його надійність при ожирінні. А. Khan et al. при обстеженні осіб із нормальною, надмірною масою тіла та ожирінням виявили, що найвищий рівень феритину спостерігали в осіб із найбільшим індексом маси тіла (ІМТ), а найвищий рівень сатурації трансферину – в осіб із нормальним ІМТ. Таким чином, феритин володів сильним позитивним зв'язком з ІМТ та негативним зв'язком із рівнем гемоглобіну, сироватковим залізом, загальною залізоzв'язувальною здатністю та сатурацією трансферину [13].

Як свідчать результати нещодавніх досліджень, наявність запалення різко збільшує синтез феритину і зменшує кількість доступного заліза. Ці зміни опосередковані запальними цитокінами, включаючи інтерлейкін-1 та фактор некрозу пухлини альфа, а також протизапальним цитокином ІЛ-10 [14]. Вагомим механізмом дисоціації рівня феритину та запасів заліза в організмі є посилення синтезу гепсидину, що має місце при запальних захворюваннях та спостерігається при ХХН. Гепсидин є критичним інгібітором експорту заліза з макрофагів, еритроцитів та гепатоцитів. Оскільки гепсидин виводиться та руйнується нирками, підвищення його концентрації при нирковій недостатності відіграє велику роль у порушенні метаболізму заліза. Рівень гепсидину володіє прямим зв'язком з концентрацією феритину при ХХН та негативним зв'язком із ШКФ, і водночас зменшує рівень доступного заліза [15, 16].

Ми досліджували зв'язок між ФРФ-23 та С-реактивним білком (СРБ), що є предиктором серцево-судинних захворювань та смертності в популяції осіб із ХХН [17], а також феритином, що в умовах хронічного запалення втрачає властивість відобразити забезпечення організму залізом та слугує маркером запалення та ушкодження клітин.

Метою дослідження було вивчити стан системного запалення при ХХН шляхом оцінки рівня СРБ та феритину і дослідити зв'язок між ФРФ-23 й маркерами запалення при ХХН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми обстежили 106 осіб, 47 жінок (44 %) та 59 чоловіків (56 %) віком (49,6±13,9) року із ХХН, які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні в нефрологічному відділенні КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”. Серед обстежених хворих було 9 пацієнтів із ШКФ ≥ 90 мл/(хв·1,73 м²), що склали першу групу (ХХН I, n=9), 6 пацієнтів із ШКФ 60–89 мл/(хв·1,73 м²), які

становили другу групу (ХХН II, n=6), 23 пацієнти із ШКФ 30–59 мл/(хв·1,73 м²), які становили третю групу (ХХН III, n=23), 29 пацієнтів із ШКФ 15–29 мл/(хв·1,73 м²), які становили четверту групу (ХХН IV, n=29) та 39 хворих із ШКФ <15 мл/(хв·1,73 м²), що утворили п'яту групу (ХХН V, n=39). Визначення рівня С-кінцевого фрагменту ФРФ-23 проводили пацієнтам із ХХН I–V стадій та контрольній групі, що включала 9 здорових осіб віком (41,9±13,6) року.

ШКФ розраховували за формулою СКД EPI (KDIGO 2012).

Лабораторні дослідження включали визначення рівня феритину, СРБ, гемоглобіну (Hb). С-кінцевий фрагмент ФРФ-23 вивчали за допомогою набору реактивів для імуноферментного аналізу "Biomedica" на апараті STAT FAX 303 Plus. Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою програм Microsoft Excell 2010, Statistica 10.0. Дані, що не підпорядковуються нормальному закону розподілу, представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (ІКР (25–75 %)). Статистичну достовірність відмінностей між кількісними показниками оцінювали за показником Манна–Уїтні (U). Зв'язок між показниками визначали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (R).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При обстеженні пацієнтів із ХХН (табл.) виявлено прогресивне зростання рівня СРБ (рис. 1) від ХХН I (0,95 мг/л) до ХХН V (25,7 мг/л) (p<0,001) паралельно з розвитком ниркової недостатності.

Дослідження концентрації феритину (рис. 2) показало суттєве зростання його рівня вже на II стадії ХХН (167,23 нг/мл), порівняно із ХХН I (57,53 нг/мл) (p<0,05), та досягнення максимальних значень на термінальній стадії ХХН (285,1 нг/мл) (p<0,001).

При цьому спостерігався негативний зв'язок між феритином та гемоглобіном (R = -0,37; p<0,001), оскільки його концентрація знижувалася від ХХН I (141 г/л) до ХХН V (88 г/л) (p<0,001) (рис. 3). Негативна кореляція між феритином та гемоглобіном підтверджує нездатність феритину самостійно відображати стан забезпечення організму залізом.

При вивченні рівня сироваткової концентрації С-кінцевого фрагмента ФРФ-23 (рис. 4) у пацієнтів із ХХН виявлено прогресивне зростання його рівня паралельно з розвитком ниркової недостатності. При чому статистично значуще (p<0,05) підвищення концентрації ФРФ-23 спостерігали вже на II стадії ХХН ((0,81 (0,76–0,84)) пмоль/л) порівняно із ХХН I ((0,75 (0,71–0,82)) пмоль/л). ХХН V характеризувалася максимальними значеннями ФРФ-23 ((18,25 (14,15–20,30)) пмоль/л) (p<0,001).

У дослідженні підтвердився позитивний зв'язок між концентрацією феритину та СРБ (R=0,41; p<0,001), що вказує на можливість інтерпретації феритину як маркера запалення. Виявлено достовірну позитивну кореляцію між рівнем ФРФ-23 та феритину (R=0,39; p<0,001), а також між рівнем ФРФ-23 та СРБ (R=0,67; p<0,001). Отримані

Таблиця. Лабораторна характеристика обстежених пацієнтів

| Показник | Група пацієнтів | | | | |
|---|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| | ХХН I (n=9) | ХХН II (n=6) | ХХН III (n=23) | ХХН IV (n=29) | ХХН V (n=39) |
| ШКФ, мл/(хв·1,73м ²) (ІКР) | 114,6 (107,6–118,0) | 73,0 (68,9–77,6)** | 42,5 (32,3–47,5)*** | 23,4 (20,5–26,2)*** | 6,1 (4,6–8,6)*** |
| СРБ (мг/мл) (ІКР) | 0,95 (0,75–1,12) | 1,28 (1,21–1,59) | 1,37 (0,41–2,31) | 9,24 (1,81–10,8)*** | 25,7 (7,86–33,2)*** |
| Феритин (нг/мл) (ІКР) | 57,53 (31,36–79,81) | 167,23 (144,63–212,3)* | 107,8 (45,21–145,3) | 112 (40,95–183,4) | 285,1 (94,1–352)*** |
| Hb (г/л) (ІКР) | 144 (121–150) | 140,5 (135–146) | 128 (116–140) | 114 (102–135,7)* | 88 (74–100)*** |
| ФРФ-23 (пмоль/л) (ІКР) | 0,75 (0,71–0,82) | 0,81 (0,76–0,84)* | 1,76 (1,69–1,81)*** | 1,83 (1,72–2,11)*** | 18,25 (14,15–20,30)*** |

Примітка. Порівняно з групою хворих із ХХН I: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

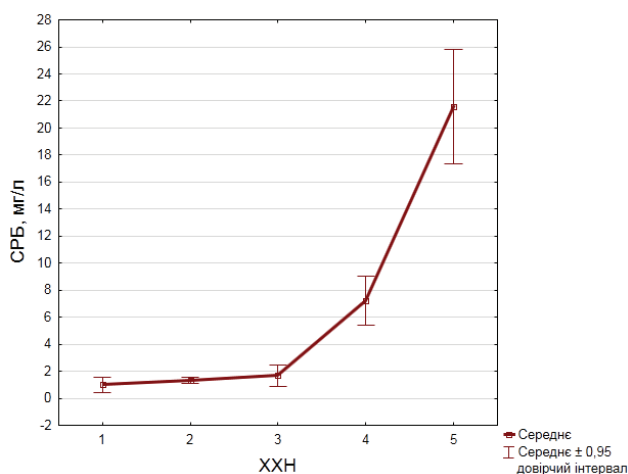


Рис. 1. Рівень С-реактивного білка при хронічній хворобі нирок.

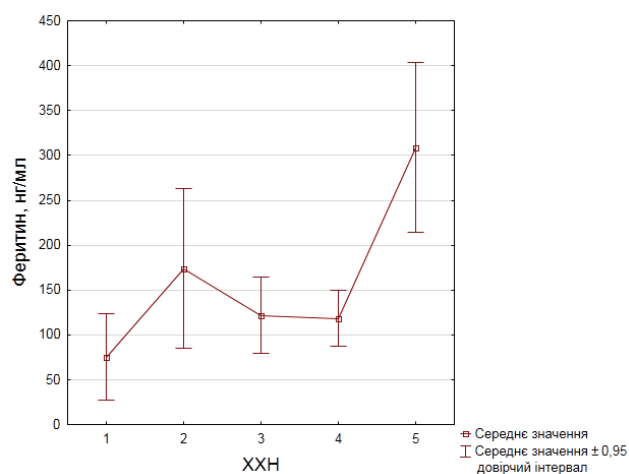


Рис. 2. Рівень феритину при хронічній хворобі нирок.

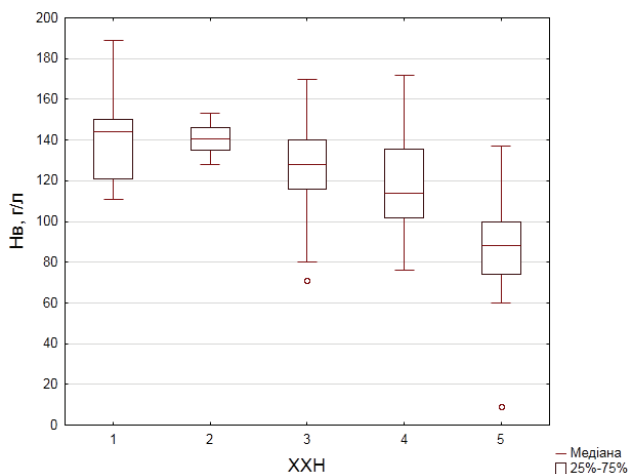


Рис. 3. Рівень гемоглобіну при хронічній хворобі нирок.

дані ілюструють зв'язок між системним запаленням та мінеральним обміном при ХХН, зокрема вказують на можливу залежність рівня ФРФ-23 від таких маркерів запалення, як СРБ та феритин.

Хронічний запальний стан у пацієнтів із ХХН, що супроводжується підвищенням рівня феритину в сироватці крові, може бути пов'язаний із зниженим нутриційним статусом та клінічними і субклінічними інфекціями, що створює ризик постановки пацієнту неправильного діагнозу перевантаження залізом [18] і може поставити пацієнта під загрозу залізодефіциту внаслідок нераціональної відміни залізотерапії. Щоб уникнути ризиків, пов'язаних із припиненням залізотерапії, нефрологу необхідно пам'ятати про зв'язок феритину із запаленням щоразу, коли спостерігають підвищення рівня сироваткового феритину, що може імітувати перевантаження залізом, одночасно з низькою сатурацією трансферину, що свідчить про недостатню доступність заліза.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Quarles L. D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation / L. D. Quarles // *J. Clin. Invest.* – 2008. – No. 118. – P. 3820–3828.
2. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease / T. Isakova, P. Wahl, G. S. Vargas [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – No. 79. – P. 1370–1378.
3. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease / M. I. Yilmaz, A. Sonmez, M. Saglam [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – No. 78. – P. 679–685.
4. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease / O. M. Gutiérrez, J. L. Januzzi, T. Isakova [et al.] // *Circulation.* – 2009. – No. 119. – P. 2545–2552.
5. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis / O. M. Gutiérrez, M. Mannstadt, T. Isakova [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – No. 359. – P. 584–592.
6. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group: Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease / T. Isakova, H. Xie, W. Yang [et al.] // *JAMA.* – 2011. – No. 305. – P. 2432–2439.
7. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency / M. G. Shlipak, L. F. Fried, C. Crump [et al.] // *Circulation.* – 2003. – No. 107. – P. 87–92.
8. European Uremic Toxin Work Group (EUTox): Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease /

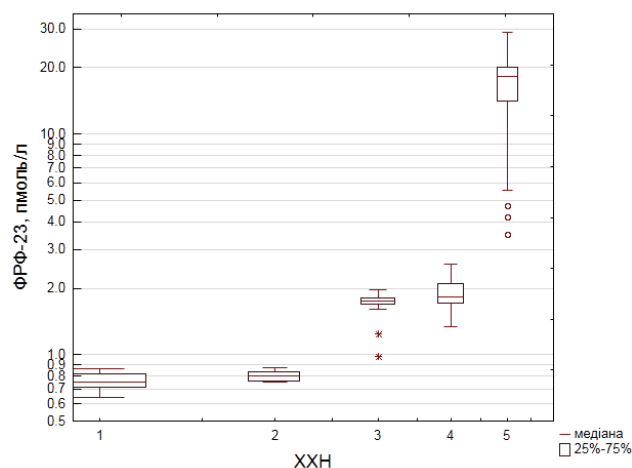


Рис. 4. Концентрація ФРФ-23 при хронічній хворобі нирок.

ВИСНОВКИ 1. Сироватковий рівень феритину зростає паралельно зі зниженням ШКФ і володіє достовірним негативним зв'язком із концентрацією гемоглобіну в пацієнтів із I–V стадіями ХХН.

2. Сироватковий рівень феритину не здатний самостійно відобразити забезпеченість організму залізом при ХХН і може слугувати маркером запалення у цієї когорти пацієнтів.

3. Сироваткова концентрація СРБ зростає паралельно зі зниженням ШКФ, досягаючи максимальних значень при ХХН V.

4. Сироваткова концентрація ФРФ-23 володіє достовірним позитивним зв'язком із рівнем феритину та СРБ при ХХН.

Перспективи подальших досліджень Заслуговує уваги питання подальшого вивчення безпосереднього стимулятора підвищеного синтезу ФРФ-23 при ХХН, зокрема на її ранніх стадіях.

D. V. Barreto, F. C. Barreto, S. Liabeuf [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – No. 77. – P. 550–556.

9. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure / P. Stenvinkel, O. Heimbürger, F. Paulter [et al.] // *Kidney Int.* – 1999. – No. 55. – P. 1899–1911.

10. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators: Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2005. – No. 68. – P. 237–245.

11. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients / C. Wanner, J. Zimmermann, S. Schwedler, T. Metzger // *Kidney Int. Suppl.* – 2002. – No. 99. – P. 102.

12. Mendoza J. M. Fibroblast Growth Factor 23 and Inflammation in CKD / J. M. Mendoza, T. Isakova, A. C. Ricardo // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – No. 7. – P. 1155–1162.

13. Khan A. Ferritin is a marker of inflammation rather than iron deficiency in overweight and obese people / A. Khan // *Journal of Obesity.* – 2016. – 7 p. – Mode access: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1937320>.

14. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L. T. Goodnough // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – No. 352. – P. 1011–1023.

15. Fleming R. E. Hpcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease / R. E. Fleming, W. S. Sly // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – No. 98. – P. 8160–8162.

16. Ashby D. R. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease / D. R. Ashby, D. P. Gale, M. Busbridge // *Kidney International*. – 2009. – No. 75. – P. 976–981.

17. Kalantar-Zadeh K. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients / K. Kalantar-Zadeh, R. A. Rodriguez, M. H. Humphreys // *Nephrol. Dial Transplant*. – 2004. – No. 19. – P. 141–149.

18. Coyne D. Iron indices: What do they really mean? / D. Coyne // *Kidney Int*. – 2006. – No. 69. – P. S4–S8.

Отримано 26.04.2018

©M. I. Chaikovska

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

FERITIN, INFLAMMATION AND FGF-23 IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary. Fibroblast-23 growth factor (FGF-23) is a phosphate-regulating hormone secreted mainly by osteocytes, the level of which increases in response to an increase in the concentration of phosphates in the development of renal failure. Although FRG-23 helps to prevent hyperphosphataemia, its elevated level is independently associated with vascular dysfunction, left ventricular hypertrophy, an increased risk of CVD, and death in patients with chronic kidney disease (CKD).

The aim of the study – to learn the status of systemic inflammation in CKD by measuring the levels of CRP and ferritin and to investigate the relationship between FRF-23 and inflammatory markers in CKD.

Materials and Methods. The study involved 106 people, 47 women (44 %) and 59 men (56 %), age (49.6±13.9) years with CKD. Laboratory studies included determination of ferritin, CRP, hemoglobin (N). The C-terminal fragment of FRF-23 was determined using a set of reagents for the immuno-enzymatic analysis "Biomedica" on the apparatus STAT FAK 303 Plus.

Results and Discussion. In the examination of patients with CKD, progressive elevation of CRP from CKD I (0.95 mg/l) to CKD V (25.7 mg/l) ($p < 0.001$) in parallel with the development of renal failure was observed. The study of ferritin concentration showed a significant increase in its level already at the CKD stage II (167.23 ng/ml), compared with CKD stage I (57.53 ng/ml) ($p < 0.05$), and achievement of maximum values at the terminal stage of chronic renal failure (285.1 ng/ml) ($p < 0.001$). A negative correlation was found between ferritin and hemoglobin ($R = -0.37$; $p < 0.001$), since its concentration decreased from CKD I (141 g/l) to CKD V (88 g/l) ($p < 0.001$). The concentration of the C-terminal fragment FGF-23 progressively increased in parallel with the GFR decline, reaching the highest values at the CKD stage V ($p < 0.001$). A positive correlation was found between the concentration of ferritin and CRP ($R = 0.41$; $p < 0.001$).

Conclusions. The serum ferritin level increases in parallel with the decrease in GFR and has a significant negative correlation with hemoglobin concentration and positive correlation with the level of CRP and FGF-23 in patients with CKD. The serum ferritin level is not able to independently reflect the body's supply of iron in the CKD and can serve as a marker of inflammation in this patient cohort. The serum concentration of CRP increases in parallel with the decrease in GFR, reaching maximum values at CKD V, and has a significant positive correlation with the level of FGF-23 at CKD.

Key words: ferritin; inflammation; CRP; hemoglobin; anemia; fibroblast growth factor 23; chronic kidney disease.

©M. И. Чайковская

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского»

ФЕРРИТИН, ВОСПАЛЕНИЕ И ФРФ-23 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Резюме. Фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23) – фосфатрегулирующий гормон, секретируемый в основном остеоцитами, уровень которого возрастает в ответ на повышение концентрации фосфатов при развитии почечной недостаточности. Хотя ФРФ-23 помогает предотвратить гиперфосфатемии, повышенный его уровень независимо связан с сосудистой дисфункцией, гипертрофией левого желудочка, повышенным риском возникновения ССЗ и смертью у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

Цель исследования – изучить состояние системного воспаления при ХБП путем оценки уровня СРБ и ферритина и исследовать связь между ФРФ-23 и маркерами воспаления при ХБП.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 106 человек, 47 женщин (44 %) и 59 мужчин (56 %) в возрасте (49,6±13,9) лет с ХБП. Лабораторные исследования включали определение уровня ферритина, СРБ, гемоглобина (Нв). С-концевой фрагмент ФРФ-23 определялся с помощью набора реактивов для иммуноферментного анализа "Biomedica" на аппарате STAT FAX 303 Plus.

Результаты исследований и их обсуждение. При обследовании пациентов с ХБП выявлено прогрессивное повышение уровня СРБ от ХБП I (0,95 мг/л) до ХБП V (25,7 мг/л) ($p < 0,001$) параллельно с развитием почечной недостаточности. Исследование концентрации ферритина показало существенный рост его уровня уже на II стадии ХБП (167,23 нг/мл) по сравнению с ХБП I (57,53 нг/мл) ($p < 0,05$), и достижение максимальных значений на терминальной стадии ХБП (285,1 нг/мл) ($p < 0,001$). Выявлено негативную связь между ферритином и гемоглобином ($R = -0,37$; $p < 0,001$), поскольку концентрация гемоглобина снижалась от ХБП I (141 г/л) до ХБП V (88 г/л) ($p < 0,001$). Концентрация С-концевого фрагмента ФРФ-23 прогрессивно возрастала параллельно с падением СКФ, достигая наивысших значений на V стадии ХБП ($p < 0,001$). Выявлено положительную связь между концентрацией ферритина и СРБ ($R = 0,41$; $p < 0,001$).

Выводы. Сывороточный уровень ферритина растет параллельно со снижением СКФ и обладает достоверной отрицательной связью с концентрацией гемоглобина и положительной связью с уровнем СРБ и ФРФ-23 у пациентов с I–V стадиями ХБП. Этот уровень не способен самостоятельно отражать обеспеченность организма железом при ХБП и может служить маркером воспаления в этой когорте пациентов. Сывороточная концентрация СРБ возрастает параллельно со снижением СКФ, достигая максимальных значений при ХБП V, и обладает достоверной положительной связью с уровнем ФРФ-23 при ХБП.

Ключевые слова: ферритин; воспаление; СРБ; гемоглобин; анемия; фактор роста фибробластов-23; хроническая болезнь почек.