

Взаємозв'язок рівня фетуїну-А з клінічними особливостями хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з залізодефіцитом

М. О. Коновалова^{id}*^{A,B,C,D,E}, Н. С. Михайловська^{id}^{A,B,C,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінити взаємозв'язок рівня фетуїну-А з показниками клінічної гемограми, ферокінетики, вегетативними та структурно-функціональними змінами міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), асоційовану з залізодефіцитом (ЗД) різних ступенів.

Матеріали та методи. Обстежили 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги II–III ФК (35 чоловіків, 55 жінок) віком 69 (61; 72) років. У I групу (n = 16) залучили пацієнтів із залізодефіцитною анемією (ЗДА) легкого та середнього ступенів тяжкості, у II (n = 15) – з абсолютним латентним ЗД, у III (n = 14) – із функціональним латентним ЗД; IV (контрольна) група (n = 45) – хворі на ІХС без ЗД. Фізіологічну концентрацію фетуїну-А визначили у 15 умовно здорових осіб. Оцінили результати ехокардіоскопії, моніторингу електрокардіограми за Холтером та їхній зв'язок із рівнем фетуїну-А.

Результати. У хворих на ІХС, що асоційована з ЗД, визначили зменшення концентрації фетуїну-А, прямо пропорційне ступеню прогресування сидеропенії. Кореляційний аналіз показав взаємозв'язок рівня фетуїну-А з концентрацією феритину та насичення трансферину залізом у групі хворих на ЗДА, а також кількістю еритроцитів – у хворих із функціональним ЗД.

У хворих на ЗДА рівень фетуїну-А корелював із товщиною задньої стінки лівого шлуночка ($r = -0,60$, $p < 0,05$), у хворих з абсолютним латентним ЗД – зі співвідношенням E/A ($r = +0,66$, $p < 0,05$). У пацієнтів із ЗДА й абсолютним латентним ЗД також зафіксовано низку кореляційних зв'язків між рівнем фетуїну-А та показниками варіабельності серцевого ритму в активний і пасивний періоди. Низький рівень фетуїну-А при ІХС і ЗД підвищував ризик розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) в 1,50 раза, діастолічної дисфункції ЛШ – в 1,60 раза, вегетативної дисфункції – в 2,14 раза в активний період, в 1,95 раза – в пасивний.

Висновки. У хворих на ІХС виявили поступове зниження рівня фетуїну-А залежно від ступеня ЗД. Це призводить до поглиблення порушень показників обміну заліза та клінічної гемограми, негативно впливає на структурно-функціональний стан міокарда та варіабельність серцевого ритму, збільшує ризик розвитку гіпертрофії міокарда, діастолічної дисфункції ЛШ і вегетативного дисбалансу.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, залізодефіцит, анемія, фетуїн-А, ремоделювання серця, вегетативна дисфункція, ризик.

Патологія. 2023. Т. 20, № 3(59). С. 231-237

*E-mail:

mkonovalova94@gmail.com

The relationship between fetuin-A level and the clinical features of patients with coronary artery disease associated with iron deficiency

M. O. Konovalova, N. S. Mykhailovska

The aim of the study: to assess the relationship between the level of fetuin-A and features of clinical hemogram, ferrokinetic parameters, vegetative and structural-functional changes of the myocardium in patients with coronary artery disease (CAD) associated with different stages of iron deficiency (ID).

Materials and methods. The study involved 90 patients with CAD: stable angina pectoris II–III FC (35 men and 55 women, age – 69 (61; 72)). All patients were divided into 4 clinical groups depending on the parameters of iron metabolism and hemogram: I (n = 16) – patients with absolute ID, II (n = 15) – with latent ID, III (n = 14) – with functional ID; IV (n = 45) – patients CAD without iron metabolism disorders. The physiological concentration of fetuin-A was determined in 15 conditionally healthy people. The results of echocardiography, Holter ECG monitoring and their relationship with the level of fetuin-A were analyzed.

Results. In patients with CAD associated with various stages of ID, there is a decrease in the concentration of fetuin-A in direct proportion to the degree of progression of sideropenia was established. It was established that there is a relationship between the level of fetuin-A and the concentration of ferritin and transferrin saturation for patients with absolute ID as well as the number of erythrocytes in patients with functional ID. It was established that there is a relationship between the level of fetuin-A and PWd ($r_s = -0,60$, $p < 0,05$) for patients with absolute ID; for patients with latent ID – with the E/A ratio ($r_s = +0,66$, $p < 0,05$). In patients with absolute ID and latent ID a number of correlations between fetuin-A level and heart rate variability indicators in active and passive periods was established. The presence of a low level of fetuin-A in patients with CAD and ID increased the risk of left ventricular hypertrophy by 1.5 times, left ventricular diastolic dysfunction by 1.6 times, autonomic dysfunction by 2.14 times in the active period and 1.95 times in the passive period.

Conclusions. In patients with CAD, there is a progressive decrease in the fetuin-A level depending on the degree of ID, which contributes to the deepening of disorders of iron metabolism and clinical hemogram, negatively affects the structural and functional state of the myocardium and heart rate variability, increases the risk of developing myocardial hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction and vegetative imbalance.

Key words:

coronary artery disease, iron deficiency, anemia, fetuin-A, cardiac remodeling, autonomic dysfunction, risk.

Pathologia, 2023. 20(3), 231-237

Фетуїн-А – багатфункціональний глікопротеїн, що секретується переважно печінкою та бере участь у регуляції метаболізму кісткової тканини та кальцію [1], процесу запалення, діє як атерогенний та адипогенний фактор [1,2]. Зазвичай у здорових дорослих осіб у сироватці рівень фетуїну-А становить 300–1000 мкг/мл, не залежить від статі [1].

Нині відомості щодо зв'язку між рівнем фетуїну-А та кардіоваскулярною патологією досить суперечливі [1,3]. Це пов'язано з подвійною функціональністю фетуїну-А як атерогенного фактора або інгібітора кальцифікації судин [1]. Відомості багатьох джерел фахової літератури свідчать: низькі концентрації фетуїну-А, що циркулює, – незалежний предиктор артеріальної жорсткості, ектопічної кальцифікації, серцевого фіброзу, діастолічної та систолічної дисфункції, порушення толерантності до глюкози, накопичення жирової тканини та резистентності до інсуліну, а отже можуть відігравати важливу роль під час оцінювання кардіоваскулярного ризику [4,5]. При цьому високий рівень фетуїну-А може чинити вазопротективну дію, утримуючи кальцій і фосфор у сироватці в розчиненому стані, запобігаючи відкладенню гідроксиапатитів на стінках судин [1,4,6]. Так, у хворих на ІХС, ішемічну кардіоміопатію, стеноз аорти фіксують менші концентрації фетуїну-А порівняно зі здоровими особами [1,8].

Втім, є й протилежні дані про асоціацію високих рівнів фетуїну-А з розвитком інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу [4,9]. Такі особливості пов'язують з адипогенними властивостями фетуїну-А, який впливає на поглинання та зберігання вільних жирних кислот в адипоцитах та погіршує їхню функцію шляхом інгібіторного фосфорилування PPAR γ – ядерного фактора транскрипції, що відповідає за регуляцію адипогенезу, метаболізм ліпідів, глюкози та чутливість до інсуліну [1,9]. Крім того, фетуїн-А пригнічує активність адипонектину – основного антиатерогенного адипокіну, який бере участь в обміні ліпідів [1,10]. Фетуїн-А опосередковує інгібування рецепторної тирозинкінази інсуліну, що порушує його сигнальний шлях і призводить до інсулінорезистентності (ІР) [1,11,12]. Збільшення рівня фетуїну-А індукує каскад прозапальних реакцій у різних тканинах, зокрема в бета-клітинах підшлункової залози; це також спричиняє посилення ІР [1,13,14]. Отже, через наявність зв'язку фетуїну-А з ІР та дисфункцією адипоцитів вважають, що він має проатерогенний ефект, і завдяки цьому погіршує клінічний перебіг атеросклерозу та серцево-судинних захворювань [1].

Опубліковано відомості й про те, що фетуїн-А має протизапальні властивості, які пов'язані з його опосередкованим антагонізмом із трансформувальним фактором росту-бета (TGF- β) та фактором некрозу пухлини-альфа (TNF- α) [15,16]. Тому підвищений рівень фетуїну-А оцінюють як адаптивну відповідь для запобігання розвитку несприятливих серцево-судинних подій, ремоделюванню серця, фіброзуванню нирок, кальцифікації судин і прискоренню атеросклерозу [15,16].

Отже, клініко-патогенетична роль фетуїну-А при ІХС потребує детальнішого дослідження з одночас-

ним порівнянням динамічних змін рівнів фетуїну-А в сироватці крові з іншими сурогатними біомаркерами запалення та атеросклерозу.

Доведено зв'язок рівня фетуїну-А з анемічним синдромом. Вважають, що експресія гепсидину (негативного регулятора рівня заліза в організмі) може бути індукована фетуїном-А [17,18]. Він є антагоністом TGF- β , який, своєю чергою, активує експресію мРНК гепсидину в гепатоцитах [17,19]. Гепсидин зв'язується з феропортином, трансмембранним білком-переносником заліза, спричиняє його конформаційну зміну та, як наслідок, пригнічення вивільнення заліза ентероцитами, макрофагами та гепатоцитами в плазму [20,21]. Високі рівні гепсидину викликають затримку заліза в макрофагах та еритропоез з обмеженням заліза [22]. Крім того, що концентрація гепсидину в крові зростає при залізодефіцитних станах, вона також збільшується, коли виникає запальний чи інфекційний процес, внаслідок підвищення продукції інтерлейкіну-6 [17,22,23].

Враховуючи неоднозначність впливу фетуїну-А на перебіг серцево-судинних захворювань та анемії, актуальним є дослідження його зв'язку з клінічними особливостями, що притаманні пацієнтам із цією коморбідною патологією.

Мета роботи

Оцінити взаємозв'язок рівня фетуїну-А з показниками клінічної гемограми, ферокінетики, вегетативними та структурно-функціональними змінами міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з залізодефіцитом різних ступенів.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги II–III ФК (35 чоловіків, 55 жінок віком 69 (61; 72) років), які перебували на стаціонарному лікуванні на КНП «Міська лікарня № 4» ЗМП (м. Запоріжжя). Залежно від показників клінічної гемограми та ферокінетики всіх пацієнтів поділили на 4 клінічні групи: I (n = 16) – хворі на супутню залізодефіцитну анемію (ЗДА) легкого та середнього ступенів тяжкості; II (n = 15) – з абсолютним латентним залізодефіцитом (ЗД), III – із функціональним латентним ЗД; IV (контрольна) група (n = 45) – хворі на ІХС без порушень ферокінетики. Пацієнти зіставні за статтю, віком, супутніми хворобами та факторами ризику.

Діагностику та верифікацію ЗД здійснили відповідно до критеріїв, що адаптовані для пацієнтів із патологією серцево-судинної системи [23,24,25]. Критерії ЗДА – зниження рівнів гемоглобіну (Hb у венозній крові <130 г/л у чоловіків, <120 г/л у жінок), сироваткового заліза (СЗ) <8,8 нмоль/л, феритину <100 мкг/л, насичення трансферину залізом (НТЗ) <20 %. У цій групі 8 осіб мали супутню ЗДА легкого ступеня тяжкості (Hb – 110,5 (106,0; 114,5) г/л), 8 – помірного (Hb – 87,0 (83,5; 92,5) г/л). Абсолютний латентний залізодефіцит діагностували, коли Hb у венозній крові становив >130 г/л у чоловіків, >120 г/л у жінок; СЗ – <8,8 нмоль/л; феритин – <100 мкг/л, НТЗ – <20 % [23,24]. Функціональний ЗД

визначали, якщо Hb у венозній крові становив >130 г/л у чоловіків, >120 г/л у жінок, СЗ – $<8,8$ нмоль/л, феритин – $100\text{--}299$ мкг/л, НТЗ – $<20\%$ [25].

ІХС верифікована за рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC) з діагностики та ведення пацієнтів із хронічними коронарними синдромами (2019 р.) та чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ від 23.12.2021 № 2857). Для діагностики супутнього анемічного синдрому використали рекомендації British Society of Gastroenterology (BSG) з ведення хворих на залізодефіцитну анемію (2021 р.), накази МОЗ України від 02.11.2015 № 709 та від 30.07.2010 № 647 за редакцією від 29.07.2016 р.

Критерії залучення в дослідження – документально підтверджена добровільна згода на участь; повноліття; підтверджена ІХС: стабільна стенокардія напруги II–III ФК; наявність порушень обміну заліза, анемія легкого та середнього ступенів тяжкості. Критерії виключення – відсутність згоди на участь; інфекційні захворювання в гострому періоді; хронічні запальні захворювання у період загострення; виникнення гострої кровотечі в період стаціонарного лікування; задокументовані крововтрата протягом останніх 6 місяців; Hb у венозній крові <80 г/л; онкологічні захворювання, як-от гемобластози; гемолітичні, гіпо-, апластичні, мегалобластні анемії; терапія внутрішньовенними препаратами заліза тривалістю 3 місяці; ХСН із ФВ $\leq 40\%$ або ІV ФК за NYHA; ШКФ ≤ 59 мл/хв/1,73 м²; виникнення гострого коронарного синдрому або гострого порушення мозкового кровообігу; перенесений інфаркт міокарда та інсульт протягом останніх 3 місяців від часу залучення в дослідження; наявність імплантованого електрокардіостимулятора або необхідність імплантації; тяжка коморбідна патологія, що супроводжується органною недостатністю; психоневрологічні розлади тяжкого ступеня.

Під час дослідження дотримувалися морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України.

Ферокінетичні показники (феритин, СЗ, загальна залізов'язувальна здатність сироватки (ЗЗЗС)) оцінювали в клініко-біохімічній лабораторії Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Як значення латентної залізов'язувальної здатності сироватки (латентна ЗЗС) взяли різницю рівнів ЗЗЗС і СЗ. Насичення трансферину залізом (НТЗ) обрахували за формулою: $\text{НТЗ} (\%) = \text{СЗ} \times 100 / \text{ЗЗЗС}$.

Як референтні ферокінетичні показники використали такі: феритин – $28\text{--}365$ нг/мл, СЗ – $8,8\text{--}29,9$ нмоль/л, ЗЗЗС – $45\text{--}76$ ммоль/л, латентна ЗЗС – $32,0\text{--}46,0$ ммоль/л, НТЗ – $16,0\text{--}50,0\%$.

Рівень фетуїну-А визначили в Навчально-науковому медико-лабораторному центрі з виварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (керівник – д. фарм. н. Р. О. Щербина)

шляхом імуноферментного аналізу за допомогою набору реагентів фірми Elabscience (США) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі SIRIO S (Італія). Фізіологічний рівень фетуїну-А, що становить $168,86$ ($167,98$; $196,74$) нг/мл, встановили в 15 умовно здорових дорослих осіб.

Пацієнтам здійснили комплексне інструментальне обстеження, що передбачало електрокардіографію (ЕКГ) у 12 відведеннях, добове моніторування ЕКГ за Холтером та еходоплеркардіографію за стандартними методиками [26,27,28,29].

Статистично результати опрацювали відповідно до сучасних вимог, використавши програму Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США, ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Для перевірки гіпотез щодо розподілу кількісних показників використали критерій Шапіро–Вілка. Оскільки всі проаналізовані показники не відповідали критеріям нормального розподілу, кількісні ознаки наведено як медіану та міжквартильний інтервал (Me (Q25; Q75)), якісні – у відсотках. Для оцінювання відмінностей між групами виконали ранговий аналіз Краскела–Волліса з наступним попарним зіставленням за допомогою U-критерію Манна–Вітні з поправкою Бонферроні. Взаємозалежність показників клінічної гемограми, обміну заліза, фетуїну-А, кардіального ремоделювання та ВСР визначили за допомогою кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

На попередніх етапах дослідження оцінили стан гематологічних і ферокінетичних показників у хворих на ІХС, визначено їхні особливості залежно від ступеня залізодефіциту [30].

У таблиці 1 наведено концентрації фетуїну-А у хворих на ІХС залежно від супутнього ЗД.

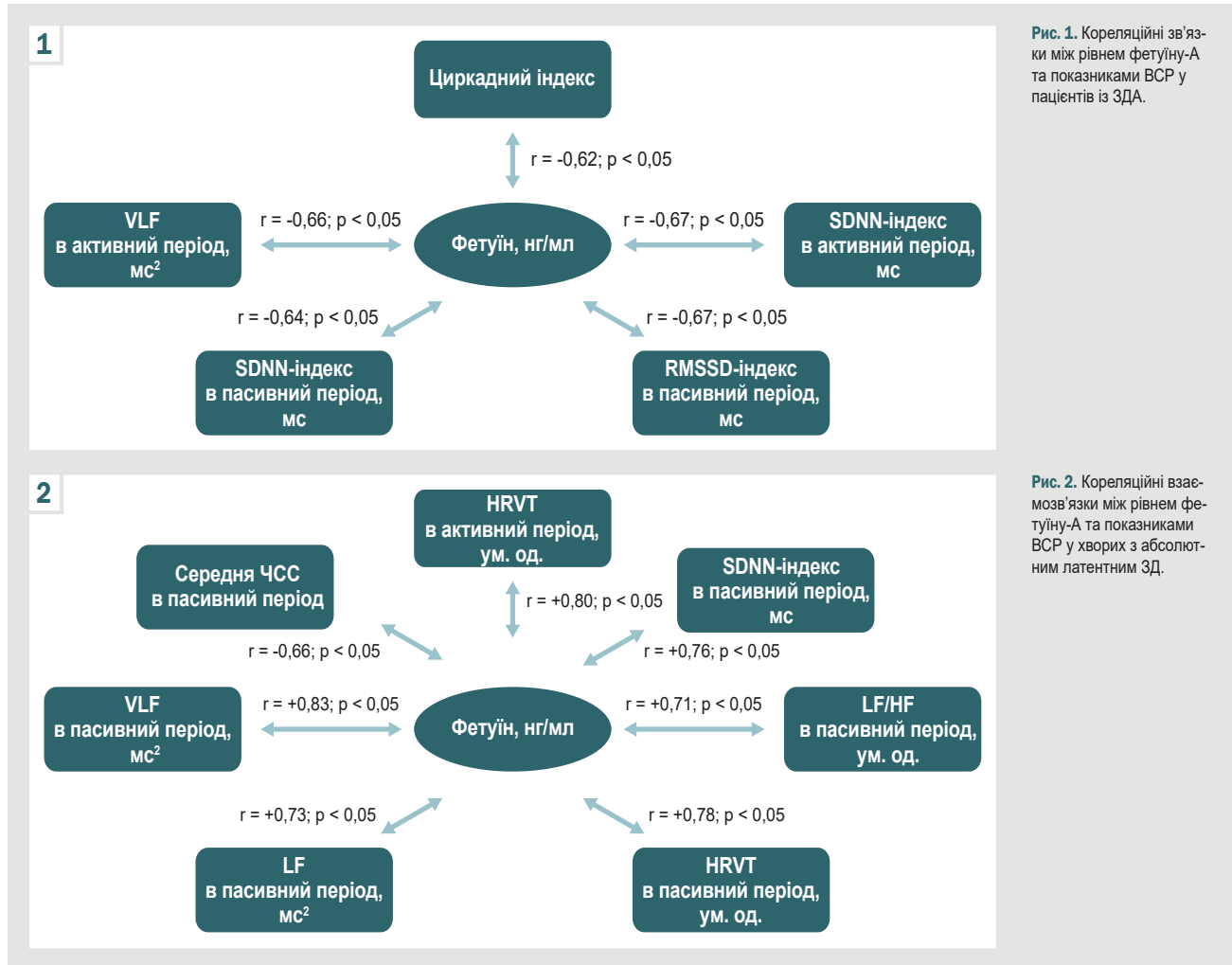
Встановили, що в осіб із супутньою ЗДА рівень фетуїну-А достовірно нижчий за фізіологічний в 1,73 раза ($U = 4,5$; $p < 0,05$). У групі пацієнтів з абсолютним латентним і функціональним ЗД визначили тенденцію до меншої концентрації фетуїну-А, ніж у здорових ($U = 12,0$, $p \approx 0,06$; $U = 3,0$, $p \approx 0,08$ відповідно). Зазначимо, що хворі на ІХС без супутніх порушень ферокінетики також мали вірогідно нижчий (на 13,7 %) рівень фетуїну-А, ніж у контрольній групі ($U = 1,0$, $p < 0,05$).

Хворі на ІХС із супутньою ЗДА мали достовірно нижчий рівень фетуїну-А (на 32,9 %; $U = 5,0$, $p < 0,05$), ніж хворі на ІХС без порушень ферокінетики, а також нижчий (на 13,0 %) рівень, ніж хворі з супутнім абсолютним латентним ЗД ($U = 23,0$, $p < 0,05$). Вірогідної різниці щодо показників групи хворих на ІХС із супутнім функціональним ЗД не зафіксовано. В групі хворих з абсолютним латентним ЗД визначили достовірно меншу (на 22,8 %) концентрацію фетуїну-А, ніж в осіб з ІХС без супутнього ЗД ($U = 2,0$, $p < 0,05$). Вірогідної різниці порівняно з групою хворих на ІХС із супутнім функціональним ЗД не визначили. Порівнявши концентрації фетуїну-А у пацієнтів із супутнім функціональним латентним ЗД і результати інших груп, достовірних відмінностей не виявили.

Таблиця 1. Концентрація фетуїну-А у хворих ІХС залежно від супутнього ЗД

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n = 45)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n = 45)	Контрольна група умовно здорових осіб (n = 15)
	ЗДА (n = 16)	Абсолютний латентний ЗД (n = 15)	Функціональний латентний ЗД (n = 14)		
Фетуїн-А, нг/мл	97,64 (61,75; 112,5) ^{*,^}	112,5 (78,43; 191,23) [*]	150,0 (109,07; 175,0)	145,66 (113,41; 149,09) [*]	168,86 (167,98; 196,74)

^{*}: вірогідність розбіжностей порівняно з контрольною групою (p < 0,05); ^{*}: вірогідність розбіжностей порівняно з хворими на ІХС без порушень обміну заліза (p < 0,05); [^]: вірогідність розбіжностей між хворими на ІХС із ЗДА й абсолютним латентним ЗД (p < 0,05).



Виконали кореляційний аналіз показників ферокінетики, клінічної гемограми та рівня фетуїну-А. Так, у групі хворих із ЗДА рівень фетуїну-А прямо корелював із концентрацією феритину ($r = +0,54$, $p < 0,05$) та НТЗ ($r = +0,75$, $p < 0,05$). У групі пацієнтів із супутнім функціональним ЗД рівень фетуїну-А прямо корелював із кількістю еритроцитів ($r = +0,66$, $p < 0,05$). У хворих з абсолютним латентним ЗД не виявили вірогідних кореляційних взаємозв'язків між показниками ферокінетики, клінічної гемограми та рівнем фетуїну-А.

Особливості ішемічних, вегетативних порушень і стан кардіального ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім залізодефіцитом наведено в попередніх публікаціях [30]. Шляхом кореляційного аналізу встановили низку зв'язків між рівнем фетуїну-А та показниками кардіального ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім дефіцитом заліза. Так, у пацієнтів із ЗДА

рівень фетуїну-А зворотно корелював із товщиною задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) ($r = -0,60$, $p < 0,05$). У хворих із латентним ЗД виявлено прямі взаємозв'язки між концентрацією фетуїну-А та співвідношенням Е/А ($r = +0,66$, $p < 0,05$). Зауважимо, що у групі хворих із функціональним ЗД не зафіксовано достовірних кореляційних зв'язків між рівнем фетуїну-А та станом кардіального ремоделювання.

Встановлено, що низький рівень фетуїну-А у хворих на ІХС із супутніми порушеннями ферокінетики та без них підвищує в 1,5 раза частоту гіпертрофії міокарда ЛШ (BP = 1,485; 95 % ДІ 1,04–2,13; $p < 0,05$), в 1,6 раза – ризик виникнення діастолічної дисфункції ЛШ (BP = 1,607; 95 % ДІ 1,02–2,54; $p < 0,05$).

Виявили низку зв'язків між рівнем фетуїну-А та показниками варіабельності серцевого ритму. У пацієнтів із ЗДА (рис. 1) зафіксували зворотні взаємозв'язки між рівнем фетуїном-А та циркадним індексом ($r = -0,62$,

$p < 0,05$), SDNN-індексом в активний період ($r = -0,67$, $p < 0,05$), VLF в активний період ($r = -0,66$, $p < 0,05$), SDNN-індексом у пасивний період ($r = -0,64$, $p < 0,05$), RMSSD у пасивний період ($r = -0,67$, $p < 0,05$).

У хворих з абсолютним латентним ЗД встановили низку взаємозв'язків між рівнем фетуїну-А та показниками ВСР і в активний, і в пасивний періоди (рис. 2): середньою ЧСС у пасивний період ($r = -0,66$, $p < 0,05$); HRVT в активний період ($r = +0,80$, $p < 0,05$); SDNN-індексом у пасивний період ($r = +0,76$, $p < 0,05$); HRVT у пасивний період ($r = +0,78$, $p < 0,05$); VLF у пасивний період ($r = +0,83$, $p < 0,05$); LF у пасивний період ($r = +0,73$, $p < 0,05$); LF/HF у пасивний період ($r = +0,71$, $p < 0,05$).

Зазначимо, що у групі пацієнтів із супутнім функціональним ЗД не виявили достовірних кореляційних зв'язків між показниками ВСР і рівнем фетуїну-А.

Серед хворих із рівнем фетуїну-А, що нижчий за фізіологічний, вегетативну дисфункцію внаслідок дисбалансу співвідношення LF/HF виявляли вірогідно частіше і в активний ($\chi^2 = 11,43$, $p < 0,05$), і в пасивний періоди ($\chi^2 = 7,71$; $p < 0,05$). Низький рівень фетуїну-А у хворих на ІХС незалежно від стану обміну заліза підвищував ризик виникнення вегетативної дисфункції: в активний період у 2,14 раза (BP = 2,143; 95 % ДІ 1,22–3,76; $p < 0,05$), у пасивний – у 1,95 раза (BP = 1,952; 95 % ДІ 1,10–3,46; $p < 0,05$).

Обговорення

Встановили, що у пацієнтів з ІХС: стабільною стенокардією напруги незалежно від наявності ЗД визначають нижчі за фізіологічні концентрації фетуїну-А. Такі результати не суперечать даним міжнародних досліджень. Так, у роботі Michael Lichtenauer et al. показано: пацієнти зі стабільною стенокардією мають нижчий рівень фетуїну-А порівняно з хворими без симптомів ($73,1 \pm 22,7$ мкг/мл проти $83,7 \pm 26,2$ мкг/мл, $p = 0,047$) [31]. Зіставні результати отримали Kemal Göçer et al.: рівні сироваткових біомаркерів (зокрема фетуїну-А) значно нижчі в пацієнтів з ІХС, ніж у контрольній групі [32].

У нашому дослідженні встановили, що хворі на ІХС із супутньою ЗДА мали достовірно нижчий рівень фетуїну-А (на 12,8 %), ніж пацієнти з супутнім абсолютним латентним ЗД. У групі хворих з абсолютним латентним ЗД зафіксували тенденцію до нижчого рівня фетуїну-А, ніж у пацієнтів із функціональним латентним ЗД. Це свідчить про поступове зменшення його концентрації прямо пропорційно ступеню прогресування сидеропенії.

У результаті кореляційного аналізу між показниками ферокінетики, клінічної гемограми та рівнем фетуїну-А визначили вірогідні кореляційні взаємозв'язки між концентрацією феритину, НТЗ і рівнем фетуїну-А у групі хворих із ЗДА; між рівнем фетуїну-А та кількістю еритроцитів у групі пацієнтів із супутнім функціональним ЗД.

В експериментальному дослідженні R. H. Ebrahim Ali et al. встановили, що у щурів без порушень обміну заліза з індукованою термінальною хронічною хворобою нирок (ХХН) додаткове введення фетуїну-А

спричиняє істотне зниження сироваткового феритину на тлі збільшення рівня сироваткового заліза та загальної залізов'язувальної здатності сироватки [17]. Під час нашого дослідження виключили пацієнтів із ХНН III–V стадій, що могло зумовити наведені результати.

Згідно з відомостями наукової літератури, низький рівень фетуїну-А може бути пов'язаний із несприятливим впливом на функцію ЛШ та його ремоделювання після перенесених гострих форм ІХС та під час формування ХСН [7,33,34,35]. Зазначимо, що низькі концентрації фетуїну-А зумовлюють збільшення тривалості запального процесу, а отже й надмірний синтез кардіотоксичних цитокінів, що також підвищують ризик ремоделювання ЛШ [34].

Встановили, що у хворих на ІХС із ЗДА рівень фетуїну-А корелював із товщиною задньої стінки ЛШ, у хворих із латентним ЗД – зі співвідношенням Е/А. Крім того, під час нашого дослідження виявили, що незалежно від стадії ЗД хворі на ІХС із низьким рівнем фетуїну-А мали підвищений ризик гіпертрофії міокарда ЛШ (BP = 1,485; 95 % ДІ 1,04–2,13; $p < 0,05$) та його діастолічної дисфункції (BP = 1,607; 95 % ДІ 1,02–2,54; $p < 0,05$).

Gan Y. et al. зробили висновок, що зниження рівня сироваткового фетуїну-А пов'язане з підвищеним ризиком виникнення діастолічної дисфункції у пацієнтів, які перебувають на плановому гемодіалізі [36].

Фетуїн-А має різні функції, одна з них – регуляція кальцифікації кісток і судин шляхом тимчасового утворення розчинних колоїдних сфер, що здатні запобігати кристалізації гідроксиапатиту й аномальній кальцифікації в тканинах [37]. Він є інгібітором позакісткової кальцифікації [1,4,38]. Низькі рівні фетуїну-А в плазмі пов'язані з істотною кальцифікацією коронарних артерій і серцевих клапанів [39], а наявність вираженого кальцинозу клапанів серця через низку нейрогуморальних змін (активація прозапальних цитокінів, факторів росту, специфічних протейнів) впливає на стан ВСР [40,41]. Так, у роботі José M. Torres-Arellano et al. [40] показано: хворі на кальцинуючу хворобу аортального клапана мали вищі значення LF, LF/HF порівняно з особами без змін аортального клапана. Наявність кальцинатів аортального клапана зумовлює дисбаланс вегетативної нервової системи і симпатичного, й парасимпатичного відділів [42]. Hwee-Yeong Ng et al. виявили, що кальцифікація периферичних артерій негативно корелює з LF і HF [43].

У нашому дослідженні встановлено, що при низькому рівні фетуїну-А в плазмі крові у хворих на ІХС з абсолютним латентним ЗД відбувається підвищення VLF у пасивний період, LF у пасивний період, LF/HF у пасивний період. Це можна пояснити активацією симпатичної ланки вегетативної нервової системи на тлі зниження рівня біомаркера, що зумовлює симпто-парасимпатичний дисбаланс.

Втім, у хворих із ЗДА низькі рівні фетуїну-А мали зворотні взаємозв'язки з показниками ВСР: циркадним індексом, SDNN-індексом в активний період, VLF в активний період, SDNN-індексом у пасивний період, RMSSD у пасивний період. Це свідчить про редукцію загальної варіабельності серцевого ритму внаслідок

пригнічення активності парасимпатичної ланки через прогресивне зниження запасів заліза в організмі та рівня фетуїну-А. Крім того, у нашому дослідженні встановили: низький рівень фетуїну-А у хворих на ІХС незалежно від стану обміну заліза підвищував ризик виникнення вегетативної дисфункції (в активний період – у 2,14 раза, в пасивний – в 1,95 раза).

Висновки

1. Встановлено, що у хворих на ІХС, асоційовану з ЗД різних ступенів, відбувається поступове зменшення концентрації фетуїну-А прямо пропорційно ступеню прогресування сидеропенії.

2. Зниження рівня фетуїну-А у хворих на ІХС спричиняє поглиблення порушень показників обміну заліза та клінічної гемограми, негативно впливає на структурно-функціональний стан міокарда та варіабельність серцевого ритму. Це підтверджено відповідними кореляційними зв'язками.

3. Низький рівень фетуїну-А при ІХС і ЗД підвищує ризик виникнення гіпертрофії ЛШ (в 1,5 раза), діастолічної дисфункції ЛШ (в 1,6 раза), вегетативної дисфункції в активний (в 2,14 раза) і пасивний (в 1,95 раза) періоди.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності комплексного лікування ІХС, що перебігає на тлі анемічного синдрому.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами», держреєстрація № 0118U007138 (2018–2023).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 09.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 23.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 26.11.2023

Відомості про авторів:

Коновалова М. О., PhD аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3387-5802

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6781-9406

Information about authors:

Konovalova M. O., PhD student of the Department of General Practice (Family Medicine) and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice (Family Medicine) and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Chekol Abebe, E., Tilahun Muche, Z., Behaile T/Mariam, A., Mengie Ayele, T., Mekonnen Agidew, M., Teshome Azezew, M., Abebe Zewde, E., Asmamaw Dejenie, T., & Asmamaw Mengstie, M. (2022). The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 945287. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.945287>
- Keçebaş, M., Güllülü, S., Sağ, S., Beşli, F., Açıköz, E., Sarandöl, E., & Aydinlar, A. (2014). Serum fetuin-A levels in patients with systolic heart failure. *Acta cardiologica*, 69(4), 399-405. <https://doi.org/10.1080/ac.69.4.3036656>
- Lin, Y. H., Franc, V., & Heck, A. J. R. (2018). Similar Albeit Not the Same: In-Depth Analysis of Proteoforms of Human Serum, Bovine Serum, and Recombinant Human Fetuin. *Journal of proteome research*, 17(8), 2861-2869. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00318>
- Icer, M. A., & Yildiran, H. (2021). Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clinical biochemistry*, 88, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.11.004>
- Jahnen-Dechent, W., Heiss, A., Schäfer, C., & Ketteler, M. (2011). Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circulation research*, 108(12), 1494-1509. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260>
- Jirak, P., Stechemesser, L., Moré, E., Franzen, M., Topf, A., Mirna, M., Paar, V., Pistulli, R., Kretzschmar, D., Wernly, B., Hoppe, U. C., Lichtenauer, M., & Salmhofer, H. (2019). Clinical implications of fetuin-A. *Advances in clinical chemistry*, 89, 79-130. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.003>
- Pagan, L. U., Gatto, M., Martinez, P. F., Okoshi, K., & Okoshi, M. P. (2012). Biomarkers in Cardiovascular Disease: The Role of Fetuin-A. *Biomarcadores em Doenças Cardiovasculares: O Papel da Fetuina-A. Arquivos brasileiros de cardiologia*, 118(1), 22-23. <https://doi.org/10.36660/abc.20210980>
- Carracedo, M., & Bäck, M. (2018). Fetuin-A in aortic stenosis and valve calcification: Not crystal clear. *International journal of cardiology*, 265, 77-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.115>
- Chattopadhyay, M., Mukherjee, S., Chatterjee, S. K., Chattopadhyay, D., Das, S., Majumdar, S. S., Mukhopadhyay, S., Mukherjee, S., & Bhattacharya, S. (2018). Impairment of energy sensors, SIRT1 and AMPK, in lipid induced inflamed adipocyte is regulated by Fetuin A. *Cellular signalling*, 42, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.10.005>
- Sardana, O., Goyal, R., Bedi, O. (2021). Molecular and pathobiological involvement of fetuin-A in the pathogenesis of NAFLD. *Inflammopharmacology*, 29(4), 1061-1074. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00837-4>
- Gerst, F., Wagner, R., Kaiser, G., Panse, M., Heni, M., Machann, J., Bongers, M. N., Sartorius, T., Sipos, B., Fend, F., Thiel, C., Nadelin, S., Königsrainer, A., Stefan, N., Fritsche, A., Häring, H. U., Ullrich, S., & Siegel-Axel, D. (2017). Metabolic crosstalk between fatty pancreas and fatty liver: effects on local inflammation and insulin secretion. *Diabetologia*, 60(11), 2240-2251. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4385-1>
- Chattopadhyay, D., Das, S., Guria, S., Basu, S., & Mukherjee, S. (2021). Fetuin-A regulates adipose tissue macrophage content and activation in insulin resistant mice through MCP-1 and iNOS: involvement of IFN γ -JAK2-STAT1 pathway. *The Biochemical journal*, 478(22), 4027-4043. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210442>
- Mukhty, A., Fouzder, C., & Kundu, R. (2022). Fetuin-A excess expression amplifies lipid induced apoptosis and β -cell damage. *Journal of cellular physiology*, 237(1), 532-550. <https://doi.org/10.1002/jcp.30499>
- Das, S., Chattopadhyay, D., Chatterjee, S. K., Mondal, S. A., Majumdar, S. S., Mukhopadhyay, S., Saha, N., Velayutham, R., Bhattacharya, S., & Mukherjee, S. (2021). Increase in PPAR γ inhibitory phosphorylation by Fetuin-A through the activation of Ras-MEK-ERK pathway causes insulin resistance. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1867(4), 166050. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.166050>
- Komsa-Penkova, R. S., Golemanov, G. M., Radionova, Z. V., Tonchev, P. T., Iliev, S. D., & Penkov, V. V. (2017). Fetuin-A – Alpha2-Heremans-Schmid Glycoprotein: From Structure to a Novel Marker of Chronic Diseases Part 1. Fetuin-A as a Calcium Chaperone and Inflammatory Marker. *Journal of Biomedical and Clinical Research*, 10(2), 90-97. <https://doi.org/10.1515/jbcr-2017-0015>
- Rudloff, S., Janot, M., Rodriguez, S., Dessalle, K., Jahnen-Dechent, W., & Huynh-Do, U. (2021). Fetuin-A is a HIF target that safeguards tissue integrity during hypoxic stress. *Nature communications*, 12(1), 549. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20832-7>
- Ebrahim Ali, R. H., Zamzam, M. S. A., El Nouwairy, H. E. E. D., & Ashour, W. M. (2022). Fetuin A effect on iron status and hepcidin level in adenine induced chronic kidney disease male rat model. *Zagazig University Medical Journal*, 28(4), 839-847. URL: https://zumjournals.ekb.eg/article_214488.html
- Stimberg, M., Maurer, E., Arenz, K., Babler, A., Jahnen-Dechent, W., & Gütschow, M. (2015). Cell surface serine protease matriptase-2

- suppresses fetuin-A/AHSG-mediated induction of hepcidin. *Biological chemistry*, 396(1), 81-93. <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0120>
19. Wahedi, M., Wortham, A. M., Kleven, M. D., Zhao, N., Jue, S., Enns, C. A., & Zhang, A. S. (2017). Matriptase-2 suppresses hepcidin expression by cleaving multiple components of the hepcidin induction pathway. *The Journal of biological chemistry*, 292(44), 18354-18371. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.801795>
 20. Agarwal, A. K., & Yee, J. (2019). Hepcidin. *Advances in chronic kidney disease*, 26(4), 298-305. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.04.005>
 21. Nemeth, E., & Ganz, T. (2023). Hepcidin and iron in health and disease. *Annual review of medicine*, 74, 261-277. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>
 22. Camaschella, C., Nai, A., & Silvestri, L. (2020). Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*, 105(2), 260. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
 23. Weiss G., Ganz T., Goodnough L. T. (2021). Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
 24. Anker, S. D., Kirwan, B. A., van Veldhuisen, D. J., Filipatos, G., Comin-Colet, J., Ruschitzka, F., Lüscher, T. F., Arutyunov, G. P., Motro, M., Mori, C., Roubert, B., Pocock, S. J., & Ponikowski, P. (2018). Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *European journal of heart failure*, 20(1), 125-133. <https://doi.org/10.1002/ejhf.823>
 25. Snook, J., Bhala, N., Beales, I. L. P., Cannings, D., Kightley, C., Logan, R. P., Pritchard, D. M., Sidhu, R., Surgenor, S., Thomas, W., Verma, A. M., & Goddard, A. F. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*, 70(11), 2030-2051. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>
 26. Lazoryshynets, V. V., Kovalenko, V. M., Potashev, S. V., Fedkiv, S. V., Rudenko, A. V., Vitovskiy, R. M., Sychov, O. S., Rudenko, S. A., Ivaniv, Yu. A., Krikunov, O. A., Mazur, O. A., Hrubyak, L. M., Rusnak, A. O., Osovsk, N. Yu., Deyak, S. I., Verich, N. M., & Beshlyaga, V. M. (2020). Ekhokardiohrafichne kilkisne otsiniuvannia kamer sertsia u doroslykh. Praktychni rekomendatsii Asotsiatsii sertsivo-sudynnykh khirurhiv Ukrainy ta Ukrainskoho tovarystva kardiolohev [Cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: Recommendations from the Association of cardiovascular surgeons of Ukraine and Ukrainian society of cardiology]. *Ukrainskyi zhurnal sertsivo-sudynnoi khirurgii*, 4(41), 96-117. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30702/ujcv20.4112/096-117.16.12.22020>
 27. Faust, O., Hong, W., Loh, H. W., Xu, S., Tan, R. S., Chakraborty, S., Barua, P. D., Molinari, F., & Acharya, U. R. (2022). Heart rate variability for medical decision support systems: A review. *Computers in biology and medicine*, 145, 105407. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105407>
 28. Sassi, R., Cerutti, S., Lombardi, F., Malik, M., Huikuri, H. V., Peng, C. K., Schmidt, G., & Yamamoto, Y. (2015). Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*, 17(9), 1341-1353. <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>
 29. Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health*, 5, 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
 30. Konovalova, M. O., & Mykhailovska, N. S. (2023). Vzaiemozviazok feroKinetychnykh pokaznykiv zi stanom kardialnoho remodeliuvannia u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia iz suputnim zalozodefitsytom [The relationship between ferrokinetic parameters and the state of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease with concomitant iron deficiency]. *Pathologia*, 20(1), 20-26. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.1.275370>
 31. Lichtenauer, M., Wernly, B., Paar, V., Rohm, I., Jung, C., Yilmaz, A., Hoppe, U. C., Schulze, P. C., Kretzschmar, D., & Pistulli, R. (2018). Specifics of fetuin-A levels in distinct types of chronic heart failure. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(1), e22179. <https://doi.org/10.1002/jcla.22179>
 32. Göçer, K., Aykan, A. Ç., Kılınc, M., & Göçer, N. S. (2020). Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 80(4), 277-281. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1728786>
 33. Çakir, H., Kanat, S., Çakir, H., & Tenekecioğlu, E. (2022). Lower Serum Fetuin-A Levels are Associated with a Higher Ten-Year Mortality Risk in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. Níveis mais Baixos de Fetuina-A Sérica estão Associados a um Maior Risco de Mortalidade em Dez Anos em Pacientes com Infarto do Miocárdio por Supradesnívelamento do Segmento ST. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 118(1), 14-21. <https://doi.org/10.36660/abc.20201057>
 34. Feistritz, H. J., Klug, G., Reinstadler, S. J., Gröber, M. T., Mair, J., Kirchmair, R., Henninger, B., Franz, W. M., & Metzler, B. (2015). Fetuin-A is related to infarct size, left ventricular function and remodelling after acute STEMI. *Open heart*, 2(1), e000244. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000244>
 35. Albert, C. L., & Tang, W. (2018). Metabolic Biomarkers in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 14(1), 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.011>
 36. Gan, Y., Zhao, M., & Feng, J. (2021). Association of fetuin-A levels and left ventricular diastolic dysfunction in patients on haemodialysis. *International urology and nephrology*, 53(8), 1689-1694. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02796-9>
 37. Zheng, J., Huang, M., Huang, Q., Chen, Q., & Chen, Z. (2021). The relationship between fetuin-A and coronary atherosclerotic heart disease (CHD) and CHD-related risk factors: A retrospective study. *Medicine*, 100(43), e27481. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027481>
 38. Jirak, P., Stechemesser, L., Moré, E., Franzen, M., Topf, A., Mirna, M., Paar, V., Pistulli, R., Kretzschmar, D., Wernly, B., Hoppe, U. C., Lichtenauer, M., & Salmhofer, H. (2019). Clinical implications of fetuin-A. *Advances in clinical chemistry*, 89, 79-130. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.003>
 39. Pagan, L. U., Gatto, M., Martinez, P. F., Okoshi, K., & Okoshi, M. P. (2022). Biomarkers in Cardiovascular Disease: The Role of Fetuin-A. Biomarcadores em Doenças Cardiovasculares: O Papel da Fetuina-A. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 118(1), 22-23. <https://doi.org/10.36660/abc.20210980>
 40. Torres-Arellano, J. M., Echeverría, J. C., Ávila-Vanzini, N., Springall, R., Toledo, A., Infante, O., Bojalil, R., Cossío-Aranda, J. E., Fajardo, E., & Lerma, C. (2021). Cardiac Autonomic Response to Active Standing in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Journal of clinical medicine*, 10(9), 2004. <https://doi.org/10.3390/jcm10092004>
 41. Kryvenko, V. I., Kachan, I. S., Fedorova, O. P., Kolesnyk, M. Yu., Nepryadkina, I. V., Pachomova, S. P., Borodavko, O. I., & Borota, D. S. (2021). Kaltsynoz klapaniv sertsia: suchasnyi pohliad na problemu ta perspektivy doslidzhen (ohliad literatury) [Heart valve calcinosis: a modern view on the problem and research prospects]. *Praktykuiuchyi likar*, (3), 15-21. [in Ukrainian]. Retrieved from: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/651>
 42. Brandon, L., Connolly, N., Hensey, M., O'Connor, S., Kenny, R., Maree, A., & Cruz-Gonzalez, I. (2023). Cardiovascular Autonomic Dysfunction and its association with Aortic Stenosis. *Medical Research Archives*, 11(1). <https://doi.org/10.18103/mra.v11i1.3495>
 43. Ng, H. Y., Hsueh, S. K., Lee, Y. T., Chiou, T. T., Huang, P. C., & Lee, C. T. (2017). Synergic Impact of Vascular Calcification and Low Autonomic Tone in Mortality of Hemodialysis Patients. *Nephron*, 137(2), 91-98. <https://doi.org/10.1159/000477827>