



Особенности показателей липидного обмена у женщин репродуктивного возраста с железодефицитной анемией

Ральникова Н.А., Калев О.Ф.

ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ
«Челябинская областная клиническая больница № 1

Авторы:

Ральникова Н.А.*, к.м.н., заведующая 1 терапевтическим отделением ГБУЗ ЧОКТГБВ;

Калев О.Ф., д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Резюме

Целью исследования явилось определение взаимосвязи показателей липидного обмена с железодефицитной анемией и другими факторами кардиоваскулярного риска у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

По материалам комплексного популяционного исследования жителей сельской местности проведен анализ показателей липидного обмена и других факторов кардиоваскулярного риска 506 женщин репродуктивного возраста.

Результаты

У женщин с железодефицитной анемией (n=26) по сравнению с женщинами группы контроля (n=480) выявлен статистически значимо более низкий уровень общего холестерина (p=0,009), холестерина липопротеидов низкой плотности (p=0,003) и статистически значимо более низкое значение коэффициента атерогенности (p=0,003). В ходе регрессионного анализа выявлено, что наличие железодефицитной анемии является независимым фактором, статистически значимо уменьшающим шанс иметь атерогенные дислипидемии у женщин изучаемой популяции (ОШ=0,20, 95 %ДИ 0,07–0,55, p=0,002).

Заключение

При изучении показателей липидного обмена у женщин репродуктивного возраста рекомендуется учитывать наличие железодефицитной анемии.

Ключевые слова

Железодефицитная анемия, гемоглобин, дислипидемия, холестерин.

Lipid metabolism characteristics in women of child-bearing age with iron-deficiency anemia

Ralnikova N.A.², Kalev O. F.¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Hospital № 1, Chelyabinsk, Russia

Authors:

Nadezhda A. Ralnikova — M.D., Ph.D., the head of the therapy department № 1, Chelyabinsk Regional Hospital № 1, Chelyabinsk, Russia

Oleg F. Kalev — M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the Department of hospital therapy, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Summary

Objective

To determine interrelation between lipid metabolism characteristics with iron-deficiency anemia and other cardiovascular risk factors in women of child-bearing age

Material and methods

Using the results of complex population study of rural dwellers, we performed analysis of lipid metabolism characteristics and other cardiovascular risk factors in 506 women of child-bearing age.

Results

Women with iron-deficiency anemia ($n=26$) had significantly lower levels of total cholesterol ($p=0,009$), low density lipoproteins cholesterol ($p=0,003$) and significantly lower atherogenic index ($p=0,003$). Regression analysis demonstrated that the presence of iron-deficiency anemia is an independent factor that significantly reduces the possibility to have atherogenic dyslipidemia in females of studied population ($OR=0,20$, 95 % CI 0,07–0,55, $p=0,002$).

Conclusion

It is recommended to take into account the presence of iron-deficiency anemia in case of investigation of lipid metabolism characteristics in women of child-bearing age.

Key words

iron-deficiency anemia, hemoglobin, dyslipidemia, cholesterol.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	ОШ	— отношение шансов
АДЛ	— атерогенная дислипидемия	ТГ	— триглицериды
ЖДА	— железодефицитная анемия	ХС-ЛПВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
ИМТ	— индекс массы тела	ХС-ЛПНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
КА	— коэффициент атерогенности		
НФА	— низкая физическая активность		
ОХС	— общий холестерин		

Введение

В 1981 г. J.L. Sullivan предположил, что более низкие уровни сывороточного железа у женщин репродуктивного возраста по сравнению с таковыми у мужчин оказывают протективное действие на процессы атерогенеза [1]. Был проведен ряд исследований на моделях доноров, больных атеросклерозом и гемохроматозом, результаты которых

противоречивы [2–7]. Железодефицитная анемия (ЖДА) могла бы стать еще одной моделью для проверки гипотезы J.L. Sullivan. В данном случае представляется возможным изучение взаимосвязи ЖДА и известных факторов сердечно-сосудистого риска, в первую очередь показателей липидного обмена, являющихся суррогатными признаками атеросклероза [8]. В литературе имеются единич-

ные сообщения, касающиеся особенностей показателей липидного обмена у лиц с ЖДА, выполненные на материале клинических наблюдений.

Вопрос об особенностях показателей липидного обмена с учетом влияния известных факторов сердечно-сосудистого риска у женщин репродуктивного возраста с ЖДА на материале популяционных исследований недостаточно изучен.

Цель исследования

Определить взаимосвязь показателей липидного обмена с ЖДА и другими факторами сердечно-сосудистого риска у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках региональной программы CINDI-Челябинск (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention — интегрированная профилактика неинфекционных заболеваний). На базе диагностического центра Челябинской областной клинической больницы № 1 бригадой специалистов (терапевт, гинеколог, хирург, невропатолог, окулист и др.) было проведено комплексное эпидемиологическое обследование жителей с. Муслимово Челябинской области. Отклик населения на исследование составил 93%, со всеми пациентами было оформлено добровольное информированное согласие. Проведен физикальный осмотр, лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, определен уровень мочевины, креатинина, билирубина, глюкозы, липидограмма), спирометрия, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек и по показаниям другие лабораторные и инструментальные методы исследования. Всего обследовано 1242 женщины 18–82 лет. Критерии включения в исследование: женский пол, возраст 18–49 лет. Критерии исключения из исследования: гипо- и апластическая, гемолитическая, острая постгеморрагическая, сидероахрестическая, мегалобластная анемия; злокачественные новообразования; болезни щитовидной железы с гипо- и гипертиреозом; сахарный диабет; тяжелые заболевания печени с клиническими и лабораторными признаками активности процесса (гепатодепрессия, синдром цитолиза, холестаза), синдром мальабсорбции любого генеза; хронический алкоголизм и другие виды наркомании; заболевания почек в активной фазе и/или с нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью; острый инфаркт миокарда; инфекционные заболевания (острые и обострения хронических процес-

сов); системные поражения соединительной ткани; беременность. Из исследования были исключены пациенты с анемией, не сопровождающейся дефицитом железа, а также пациенты с возможными вторичными нарушениями липидного обмена.

Согласно критериям включения/исключения были отобраны данные обследования 506 женщин. Диагноз ЖДА установлен согласно рекомендациям ВОЗ [9] в случае снижения гемоглобина (Hb) < 120 г/л, наличия гипохромии эритроцитов (цветовой показатель < 0,86) и снижения уровня сывороточного железа < 12 ммоль/л. ЖДА была выявлена у 26 обследованных женщин (средний возраст 35,7±7,5 лет), 480 женщин без ЖДА составили контрольную группу (средний возраст 33,4±7,9 года). Различий по возрасту в группах женщин с ЖДА и контрольной группы не выявлено (p=0,80). В подавляющем большинстве случаев ЖДА была связана с маточными кровотечениями (18 случаев), реже с носовыми (4 случая) и геморроидальными кровотечениями (4 случая).

Морфологический состав периферической крови изучали с использованием стандартных методов лабораторной диагностики. Уровень гемоглобина определялся с помощью гемометра Сали, количество эритроцитов и лейкоцитов в камере Горяева, тромбоцитов — в мазках, окрашенных по Фонию. Подсчет лейкоцитарной формулы проводили на микроскопе в мазках, окрашенных по методу Романовского-Гимза. Определение концентрации в крови общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) проводили с помощью реактивов фирмы «Human» (Германия) на аппарате «Hitachi» (Япония). Концентрацию железа сыворотки крови определяли реактивами фирмы «Human» (Германия) на аппарате «Flexor E» (Нидерланды).

Специально разработанный опросник позволил оценить факторы сердечно-сосудистого риска. Факторы сердечно-сосудистого риска оценивались по критериям ВОЗ (1995). Низкая физическая активность (НФА) — положение сидя 5 часов и более в день при активном досуге менее 10 часов в неделю или интенсивная двигательная активность менее 30–40 минут ежедневно. Характер употребления алкоголя в течение последнего года — по классификации Дж. Мерта [10]. Отягощенная наследственность — внезапная смерть, острый инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга, раннее развитие артериальной гипертензии (ранее, чем 65 лет для женщин и 55 лет для мужчин) у родственни-

ков 1 степени родства. Артериальная гипертензия (АГ) диагностировалась при уровне артериального давления $\geq 140/90$ мм. рт. ст., зафиксированного в двух измерениях. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{Вес, кг} / \text{Рост, м}^2$. За нормальный принимался ИМТ от 18 до 24,9 кг/м², при ИМТ ≥ 25 регистрировалась избыточная масса тела.

Нарушение липидного обмена и тип дислипидемии установлены в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий [8] при уровне ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) ≥ 3 ммоль/л. Концентрацию ХС-ЛПНП рассчитывали по формуле W.T. Friedewald [11]: $\text{ХС-ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП} - 0,45\text{ТГ}$. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова [12]: $\text{КА} = \text{ОХС} / \text{ХС-ЛПВП}$. Наличие IIa, IIb, III, IV типа дислипидемии рассматривалось как атерогенное нарушение липидного обмена.

Оценка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6,0 [13]. Выбор метода осуществляли после проверки распределения признака на нормальность. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее значение, σ — среднее квадратическое отклонение) при нормальном распределении, в виде Me (25; 75) (Me — медиана, 25 и 75 перцентили) — при распределении, отличающемся от нормального. Сравнение групп по количественному признаку проводилось в случае нормального распределения с помощью t-критерия Стьюдента,

в случае распределения, отличающегося от нормального с помощью критерия Манна-Уитни. Расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) проводился с помощью программы EpiInfo (версия 5.16). Для изучения взаимосвязей между показателями липидного обмена и исследуемыми факторами риска был проведен анализ множественной логистической регрессии. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости различия (p) был принят равным менее 0,05.

Результаты

У женщин с ЖДА по сравнению с женщинами группы контроля выявлен статистически значимо более низкий уровень ОХС ($p=0,009$), ХС-ЛПНП ($p=0,003$) и статистически значимо более низкое значение КА ($p=0,003$) (табл. 1).

В структуре атерогенных дислипидемий (АДЛ) статистически значимых различий в группах женщин с ЖДА и контрольной группы не выявлено ($\chi^2=0,75$, $p=0,73$). В обеих группах преобладал IIa тип дислипидемии (табл. 2).

Частота нарушений липидного обмена в группе женщин с ЖДА и в группе контроля составила для IIa типа дислипидемии 15,4% и 41,9% соответственно, для любых АДЛ 19,2% и 47,9%. Шанс иметь IIa тип дислипидемии и любые АДЛ у женщин с ЖДА статистически значимо ниже по сравнению с женщинами контрольной группы (ОШ=0,25, 95% ДИ 0,07–0,79, $p=0,007$ для IIa типа дислипидемии, ОШ=0,26, 95% ДИ 0,08–0,74, $p=0,004$ для любых

Таблица 1

Показатели липидного обмена у женщин с ЖДА и женщин контрольной группы, Me (25; 75)

Показатели	ЖДА, n=26		Контроль, n=480		p
	Me	(25; 75)	Me	(25; 75)	
ОХС, ммоль/л	4,23	3,46–4,80	4,87	3,90–5,60	0,009*
ТГ, ммоль/л	0,88	0,68–0,99	0,93	0,64–1,11	0,9
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,55	1,93–2,92	3,18	2,38–3,82	0,003*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,28	1,14–1,48	1,27	1,10–1,47	0,8
КА	3,33	2,89–3,79	3,96	3,11–4,50	0,003*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Частота нарушений липидного обмена у женщин с ЖДА и женщин контрольной группы, абс. ч., %

Тип дислипидемии	ЖДА, n=26		Контроль, n=480	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
IIa тип	4	15,4	201	41,9
IIb тип	0	0	18	3,7
III тип	1	3,8	4	0,8
IV тип	0	0	7	1,5
Всего АДЛ	5	19,2	230	47,9

Примечание: абс. ч. — абсолютное число.

Таблица 3

Частота факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с ЖДА и женщин контрольной группы, абс. ч., %

Фактор риска	ЖДА, n=26		Контроль, n=480	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
ФНА	10	38,5	174	36,3
Употребление алкоголя	18	69,2	365	76,0
Наследственность	14	53,9	294	61,3
АГ	5	19,2	84	17,5
Избыточная масса тела	15	57,7	262	54,6

Примечание: абс. ч. — абсолютное число.

Таблица 4

Отношение шансов иметь факторы сердечно-сосудистого риска у женщин с ЖДА по сравнению с женщинами контрольной группы

Фактор риска	ОШ	95% ДИ для ОШ	p
ФНА	1,10	0,45–2,63	0,82
Употребление алкоголя	0,71	0,28–1,83	0,43
Наследственность	0,74	0,31–1,74	0,45
АГ	1,12	0,36–3,26	0,79
Избыточная масса тела	1,13	0,48–2,71	0,76

Таблица 5

Модель множественного регрессионного анализа АДЛ (логистическая регрессия)

Фактор риска	ОШ	95% ДИ для ОШ	p
Нулевая переменная	0,02	0,01–0,07	<0,0001*
Возраст	1,07	1,04–1,11	<0,0001*
ЖДА	0,22	0,08–0,60	0,004*
НФА	0,84	0,57–1,25	0,39
Употребление алкоголя	0,80	0,51–1,25	0,32
Наследственность	1,52	1,03–2,24	0,034*
АГ	0,73	0,43–1,25	0,25
ИМТ	1,06	1,02–1,11	0,008*
Общая значимость модели			<0,0001*

Примечание. * — p<0,05.

АДЛ). Частота других факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с ЖДА и женщин контрольной группы статистически значимо не различалась (табл. 3, 4).

При построении регрессионной модели АДЛ выявлено, что возраст, ИМТ и отягощенная наследственность являются независимыми факторами, статистически значимо увеличивающими шанс у женщин репродуктивного возраста иметь АДЛ. Наличие ЖДА является независимым фактором, статистически значимо уменьшающим шанс иметь АДЛ у женщин изучаемой популяции (табл. 5).

Обсуждение

Впервые на материале популяционного исследования показано, что женщины репродуктивного возраста с ЖДА имеют статистически значимо меньшие уровни основных проатерогенных фракций

липидов по сравнению с женщинами контрольной группы такого же возраста. Впервые выявлено, что железодефицитная анемия является независимым фактором, статистически значимо уменьшающим шанс иметь АДЛ. Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы J.L. Sullivan.

В единичных клинических исследованиях показано, что при ЖДА в липидограмме наблюдаются антиатерогенные сдвиги [14–15]. В исследовании В.И. Желобова и соавт. выявлена положительная корреляционная связь между количеством эритроцитов и концентрацией проатерогенных липидов при ЖДА. Выявлена связь изменений в липидном спектре со степенью тяжести анемического синдрома.

Показано, что роль железа в атерогенезе связана с процессами перекисного окисления липидов и воспалением [16–18]. Железо входит в состав

окислителей ксантин оксидазы, миелопероксидазы, липоксигеназы, и таким образом участвует в ферментативном пути перекисного окисления липидов. Гидроксильные радикалы могут быть произведены и неферментативным путем реакцией металлопротеиназ с пероксидами. В присутствии ионов двухвалентного железа в ходе реакции Фентона перекись водорода разлагается с образованием гидроксильного радикала. Железо способствует экспрессии фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α). На фоне прелатентного и латентного дефицита железа отмечено снижение активности микро- и макрофагов. С одной стороны, это приводит к известному при ЖДА снижению иммунных свойств организма, а с другой, может оказывать протективный эффект на процессы атерогенеза.

Мы считаем, что объяснить более низкие показатели атерогенных фракций липидов и более низкую частоту дислипидемии у лиц с ЖДА только участием железа не представляется возможным. Необходимо учитывать и другие факторы, в частности гемическую гипоксию, которая приводит к компенсаторным гемодинамическим эффектам, что требует проведения дальнейших исследований. Механизм гиподислипидемического эффекта при ЖДА связывают с действием ферментативных систем стромы эритроцитов [19], действием гипоксии [20], и возможным снижением вследствие этого синтетической функции печени. Данное явление рассматривается авторами как компенсаторно-приспособительная реакция на гипоксию, способствующая повышению устойчивости мембран клеток красной крови. Таким образом, снижение уровня холестерина при ЖДА может быть связано с мобилизацией холестерина для нужд самих эритроцитов при анемии. Антиатерогенные сдвиги в липидограмме наблюдаются и при опухолях кроветворной ткани.

Полученные результаты представляют несомненный интерес для дальнейших теоретических и практических исследований. При изучении показателей липидного обмена у женщин репродуктивного возраста рекомендуется учитывать наличие ЖДА.

Заключение

У женщин с железodefицитной анемией по сравнению с женщинами группы контроля выявлен статистически значимо более низкий уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и статистически значимо более низкое значение коэффициента атерогенности.

Шанс иметь IIa тип дислипидемии и любые атерогенные дислипидемии у женщин с железodefицитной анемией статистически значимо ниже по сравнению с женщинами контрольной группы.

Выявленные особенности показателей липидного обмена у женщин с железodefицитной анемией не зависят от других факторов кардиоваскулярного риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Sullivan J.L. Iron and the sex difference in heart disease. *Lancet*. 1981;1 (8233): 1293–1294.
2. Liao Y., Cooper R.S., McGee D.L. Iron Status and Coronary Heart Disease: Negative Findings from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *American Journal of Epidemiology*. 1994;139 (7): 704–712.
3. Meyers D.G., Strickland D., Maloley P.A. et al. Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation. *Heart*. 1997;78:188–193.
4. Tuomainen T.P., Salonen R., Nyyssonen K. et al. Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *BMJ*. 1997;314 (7083): 793.
5. Zheng H., Cable R., Spencer B. et al. Iron Stores and Vascular Function in Voluntary Blood Donors. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25:1577–1583.
6. Zacharski L.R., B.K. Chow, P.S. Howes et al. Reduction of Iron Stores and Cardiovascular Outcomes in Patients With Peripheral Arterial Disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2007;297 (6): 603–610.
7. Daphne L., Rovers M.M., Grobbee D.E. et al. Mutations in the HFE Gene and Cardiovascular Disease Risk. An Individual Patient Data Meta-Analysis of 53 880 Subjects. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2008;1:43–50.
8. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations V revision. Developed by a group of experts section atherosclerosis VNOK. Moscow. 2012. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. Разработаны группой экспертов секции атеросклероза ВНОК. Москва. 2012).
9. WHO/UNICEF/UNU Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. Geneva: World Health Organization. 2001.
10. Murta J. Alcoholism. Reference book of general practitioner. M.: Practice. 1998. Russian (Мурта Дж. Алкоголизм. Справочник врача общей практики. М.: Практика. 1998).

11. Friedwald W.T., Levy R.I., Friedrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifugate. *Clin. Chem.* 1972;18:499–502.
12. Klimov A.N. Preventive cardiology. Ed. G.N. Kositsky. M.: Medicine. 1977. Russian (Климов А.Н. Превентивная кардиология. Под ред. Г.Н. Косицкого. М.: Медицина. 1977).
13. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA software package. M: Media sphere. 2006. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: Медиа сфера. 2006).
14. Litvitsky P.F., Dvoretzky AI, Zaspа EA, Bolevich S.B. Free radical processes in patients with iron deficiency anemia. *Clinical pathophysiology.* 2006; 1: 10–14. Russian (Литвицкий П.Ф., Дворецкий А.И., Заспа Е.А., Болевич С.Б. Свободно-радикальные процессы у больных железодефицитными анемиями. *Клиническая патофизиология.* 2006;1: 10–14).
15. Zhelobov VG, Tuev AV, Nekrutenko LA, Agafonov AV Metabolic module and endothelium function with iron deficiency anemia. *Russian Cardiology Journal.* 2005; 5: 40–44. Russian (Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Агафонов А.В. Метаболический модуль и функция эндотелия и железодефицитных анемиях. *Российский кардиологический журнал.* 2005;5:40–44).
16. Lamb D.J., Leake D.S. Iron released from transferrin at acidic pH can catalyse the oxidation of low density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1994;352:15–18.
17. Nanami M., Ookawara T., Otaki Y. et al. Tumor Necrosis Factor-Induced Iron Sequestration and Oxidative Stress in Human Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005;25:2495–2501.
18. Valk B., Marx M. Iron, Atherosclerosis, and Ischemic Heart. *Arch. Intern. Med.* 1999;159:1542–1548.
19. Kanzhi L., Edwar C.T., Grant P.N. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. *Amer. Heart J.* 19924 Vol. 123 (№ 2): 285–290.
20. Tuev AV, Mishlanov V.Yu. Experimental prerequisites for a new theory of atherogenesis. *Diseases of the cardiovascular system: theory and practice: Proceedings of the I Congress of Cardiologists of the Volga and Urals Federal Districts of the Russian Federation.* Perm, 2003; 258–265. Russian (Туев А.В., Мишланов В.Ю. Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза. *Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика: Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации.* Пермь, 2003; 258–265).