

ГЕМАТОЛОГИЯ

© ШАХВЕРДИЕВА И.Д., 2019

Шахвердиева И.Дж.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПСИДИНА И ДРУГИХ БЕЛКОВ – РЕГУЛЯТОРОВ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В РАЗЛИЧНЫЕ ТРИМЕСТРЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Азербайджанский медицинский университет, 1022, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось определение уровня некоторых показателей метаболизма железа при анемии беременных. В крови 39 анемичных женщин с повторной беременностью определены уровни сывороточного железа, ферропортина и гепсидина. Группу сравнения составили 19 беременных женщин без анемии. Контрольную группу составили 15 небеременных женщин с нормальным уровнем гемоглобина. Измерение концентрации гемоглобина проводилось на гематологическом автоанализаторе «Mythic18». Концентрацию гепсидина и ферропортина определяли с помощью наборов реагентов «Cloud Clone Corp.» (США), а ферритина – реагентов фирмы «Pishtaz teb» (Иран) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303+ (США). В ходе исследования у беременных с анемией выявлено значительное снижение уровня ферритина, гепсидина и значительное повышение ферропортина. Отметим, что нарушения в обмене железа у беременных усугубляются с возрастанием сроков беременности. Комплексное определение различных показателей обмена железа дает важную информацию не только для понимания патогенеза железодефицитной анемии у беременных, но и для ранней диагностики заболевания и назначения правильного лечения.

Ключевые слова: анемия; беременность; гепсидин; ферропортин.

Для цитирования: Шахвердиева И.Дж. Изучение гепсидина и других белков – регуляторов обмена железа в различные триместры беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (8): 477-480.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-477-480>

Shahverdiyeva I.J.

STUDY OF HEPSIDIN AND OTHER REGULATORY PROTEINS IN DIFFERENT PERIODS OF PREGNANCY

Department of Biochemistry of Azerbaijan Medical University, Baku

This research paper presents the results of a study of some indicators of iron metabolism in anaemia in pregnant women. The venous blood of 39 pregnant women with anaemia was examined. Serum ferritin, ferroportin and hepcidin were investigated for this purpose. The comparison group consisted of 19 pregnant women without anaemia. The haemoglobin concentration was measured by using «Mythic-18» haematological autoanalyzer. The concentrations of hepcidin and ferroportin were determined by using «Cloud-Clone Corp.» (USA), and ferritin concentrations were determined by using «Pishtaz teb» (Iran) reagents through enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The study revealed a significant decrease in the level of ferritin, hepcidin and a significant increase in ferroportin level. A comprehensive definition of various indicators of iron metabolism provides important information not only for understanding the pathogenesis of iron deficiency anaemia in pregnant women but also for early diagnosis of the disease and the appointment of the correct treatment.

Key words: iron; anaemia; pregnancy; hepcidin; ferroportin.

For citation: Shahverdiyeva I.J. Changes of cytokine profile in the blood of pregnant women with anemia. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (8): 477-480 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-8-477-480>

For correspondence: Shahverdiyeva Ilahe Jamshid, researcher of Scientific Research Laboratory at the Department of Biochemistry; e-mail: ilahashahverdiyeva@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 10.07.2019
Accepted 12.07.2019

Введение. Высокая распространенность анемии беременных является чрезвычайно актуальной проблемой медицины. Железодефицитная анемия (ЖДА) является самой распространенной формой среди анемий беременных и составляет около 90%. ЖДА приводит к неблагоприятным последствиям как для беременной (тяжелое

течение беременности, родов, послеродового периода; увеличение частоты преждевременных родов, плацентарной недостаточности; угроза прерывания беременности; инфекционные осложнения), так и для плода (гипотрофия плода). При повторной беременности анемия еще более усугубляется, повышая риск возникновения осложнений. В связи с этим, изучение патогенеза ЖДА у беременных имеет большое значение для разработки новых принципов лечения [5].

Механизм развития ЖДА при беременности до конца еще не выяснен, но предполагается, что в основе патоло-

Для корреспонденции: Шахвердиева Илаха Джамшид кызы, ст. лаборант НИЛ при кафедре биохимии; e-mail: ilahashahverdiyeva@gmail.com

гии стоит нарушение равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм, в результате чего развиваются железодефицитные состояния различной степени тяжести. При беременности сывороточное железо остается ниже нормальных величин вследствие уменьшения поступления железа в плазму из макрофагов, которые расщепляют гемоглобин (Hb) эритроцитов, а также в результате усиления блока кишечного всасывания [4].

Как известно, гомеостаз железа осуществляется целым рядом белков и является уникальным процессом, демонстрирующим природную защиту организма от самого мощного окислителя – свободной молекулы железа. Основными регуляторными белками обмена железа являются ферропортин, ферритин, лактоферритин и гепсидин [6,12].

Ферропортин служит основным трансмембранным транспортером железа из тканей. Он экспортирует железо в плазму из двенадцатиперстной кишки (контроль поглощения), из макрофагов и гепатоцитов (контроль освобождения железа – продукта катаболизма эритроцитов и запаса железа в ферритине), а в плазме железо связывается с трансферрином [6].

Гепсидин считается основным регулятором обмена железа и ключевым фактором в развитии анемии. Связываясь с ферропортином, он снижает его функциональную активность, в результате чего блокируется поступление железа из разных клеток и тканей. В эритроците воздействие гепсидина приводит к уменьшению транспорта железа через базолатеральную мембрану и снижению всасывания железа. Кроме этого, гепсидин блокирует высвобождение железа из макрофагов и снижает способность красного костного мозга его усваивать [2,1].

Ферритин – это сложный белковой комплекс, который состоит из трехвалентного железа и протеина – апоферритина; он необходим для накопления и хранения запасов железа, поэтому является главным участником метаболизма железа [3,7]. Ферритин играет также важную роль в переносе железа в кишечнике и плаценте, т.е. является медиатором при соединении железа с трансферрином и в переносе его от матери к плоду.

Клиническая диагностика дефицита железа в организме путем отбора проб костного мозга в большинстве случаев нецелесообразна. Сывороточный ферритин (СФ) является наиболее часто используемым индикатором для определения дефицита железа. Тем не менее, существуют значительные различия в пороговых значениях СФ, рекомендованные различными группами экспертов. Имеющиеся ограниченные данные позволяют предположить, что обычно рекомендуемая пороговая концентрация СФ составляет 12 нг/л [3].

Нормативные данные уровня железо регуляторных белков для беременных женщин очень скудные. Большинство данных взяты из исследований, проведенных 30 лет назад. Они не отражают этнические и географические разнообразия контингента исследования и выполнены старыми лабораторными методами, что предопределяет необходимость дальнейших комплексных исследований показателей метаболизма железа при беременности.

Целью данной работы явилось изучение некоторых показателей метаболизма железа при ЖДА во время повторной (2-й, 3-й и т.д.) беременности.

Материал и методы. Было проведено аналитическое, наблюдательное, рандомизированное, научное, проспективное, продольное и клиническое (лаборатор-

ное) исследование. В данной работе были обследованы 19 беременных женщин с нормальным уровнем Hb в возрасте 18-35 (24,6±1,0) лет и 39 беременных (повторная беременность) с ЖДА в возрасте 19-34 (26,3±0,6) лет. Контрольную группу составили 15 небеременных женщин с нормальным уровнем гемоглобина.

У всех женщин определяли концентрацию некоторых белков-регуляторов обмена железа – гемоглобина, ферропортина, ферритина и гепсидина.

Диагноз анемии устанавливали по нормам центра контроля заболеваний в США, они используют в качестве нижних границ концентрации Hb в I и III триместрах беременности - 110 г/л, во II триместре – 105 г/л. Часто очень трудно определить, чем обусловлено небольшое снижение концентрации Hb: анемией или гемодилуцией [4,5].

Измерение концентрации гемоглобина проводилось на гематологическом автоанализаторе «Mythic18». Концентрацию гепсидина и ферропортина определяли с помощью наборов реагентов “Cloud Clone Corp.” (США), а ферритина - реагентов фирмы “Pishtaz teb” (Иран) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303+ (США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни-Уилкоксона. Данные представлены как $M \pm m$ (M - средняя величина показателя, m - ошибка средней). Статистическая обработка данных выполнялась в программе SPSS Statistics 20 (США) при помощи компьютерных программ Microsoft Excel XP, Windows 2013. Статистически достоверным считали уровень значимости различий средних показателей при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате исследования выявлено статистически достоверное снижение гемоглобина у беременных с анемиями. Так, концентрация Hb составила в первом триместре 96,9±1,6 г/л, во втором триместре – 91,8±1,6 г/л, в третьем триместре – 86,9±1,7 г/л, в то время как у беременных без анемии, в первом триместре – 121,8±1,8 г/л, во втором триместре – 106,3±0,7 г/л, в третьем – 113,6±0,8 г/л, а в контроле – 122,7±1,8 г/л (см.таблицу).

Очевидно, что делать выводы о содержании железа в организме лишь по уровню гемоглобина нельзя. О железодефицитной этиологии анемии свидетельствует снижение уровня гемоглобина наряду со снижением СФ [9,10].

Концентрация СФ у беременных с ЖДА была статистически достоверно ниже, чем у беременных без анемии. Так в первом триместре концентрация СФ составила – 18,0±0,9 нг/мл (в 3,3 раза; $p < 0,001$), во втором триместре – 14,8±0,6 нг/мл (в 2,8 раза; $p = 0,002$), в третьем триместре – 6,7±0,3 нг/мл (в 7,1 раза; $p < 0,001$). Значительное понижение СФ указывает на наличие абсолютного дефицита железа у беременных женщин с ЖДА. Снижение уровня ферритина в сыворотке крови при дефиците железа в организме может быть связано как с недостаточным поступлением железа с пищей, так и с нарушениями его всасывания при патологических изменениях слизистой оболочки тонкой кишки.

В результате исследования также выявлено значительное снижение уровня гепсидина в сыворотке крови беременных с ЖДА. Средний уровень гепсидина у этих пациенток в первом триместре составил 2,12±0,18 нг/мл (в 3,4 раза; $p = 0,025$), во втором триместре – 2,26±0,27 нг/мл (в 3,1 раза; $p = 0,015$), а третьем триместре – 3,34±0,29 нг/мл (в 2,2 раза; $p = 0,001$).

Показатели обмена железа при физиологической беременности и анемии беременных (M±m, min-max)

Показатель	Группы						
	Контроль, n=15	Беременность без анемии, n=19			Беременность с анемией (повторная беременность), n=39		
		I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
Hb г/л	122,7±1,8 (111-135)	121,8±1,8 (116-127)	106,3±0,7 (105-109) p<0,001	113,6±0,8 (111-117) p=0,003	96,9±1,6 (72-116) p<0,001 p ₁ <0,001	91,8±1,6 (69-107) p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,037	86,9±1,7 (63-103) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Ферритин нг/мл	55,3±5,2 (23,3-94,2)	59,1±13,3 (28,6-117)	41,6±10,1 (12,3-83)	47,1±8,8 (26,3-97)	18,0±0,9 (9-36) p<0,001 p ₁ <0,001	14,8±0,6 (9-28) p<0,001 p ₁ =0,002 p ₂ =0,009	6,7±0,3 (3-10) p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Ферропортин нг/мл	0,25±0,02 (0,16-0,31)	0,23±0,03 (0,09-0,33)	0,29±0,02 (0,02-0,34)	0,26±0,03 (0,09-0,34)	0,65±0,12 (0,23-1,44) p=0,001 p ₁ =0,002	0,77±0,12 (0,3-1,59) p<0,001 p ₁ =0,002	0,97±0,12 (0,3-1,78) p<0,001 p ₁ =0,001
Гепсидин нг/мл	5,10±0,77 (3,4-10,2)	7,17±2,38 (2,2-16,6)	7,08±2,20 (2,2-16,6)	7,21±0,99 (4,3-11,9) p=0,049	2,12±0,18 (0,99-2,84) p<0,001 p ₁ =0,025	2,26±0,27 (1,03-3,36) p<0,001 p ₁ =0,015	3,34±0,29 (1,74-4,6) p=0,017 p ₁ =0,001 p ₂ =0,004

Примечание. p - уровень значимости по сравнению с контролем; p₁ - по сравнению с беременными без анемии; p₂ - по сравнению с первым триместром беременных с анемиями.

Была отмечена тенденция к повышению концентрации гепсидина в третьем триместре. Увеличение уровня гепсидина в крови может быть естественной реакцией организма на увеличение кишечного всасывания железа. В этом периоде повышенное содержание этого белка приводит к недостатку железа для синтеза Hb [9,10].

Изменение содержания гепсидина при анемии может быть опосредовано тканевой гипоксией, повышением уровня эритропоэтина или снижением содержания сывороточного и тканевого железа вследствие его потребления предшественниками эритроцитов. Синтез гепсидина подавляется эритропоэтином, что обеспечивает поступление достаточного количества железа в костный мозг и активный эритропоэз [9].

Повышение уровня гепсидина в третьем триместре беременности может быть вызвано изменениями цитокинового профиля, происходящими при подготовке организма к родам [8].

Установлено, что уже на 5-й неделе внутриутробного развития в тканях плода происходит синтез гепсидина, т.е. контроль за поступлением железа существует с самых ранних этапов эмбриогенеза. В маточно-плацентарной единице гепсидин, вызывающий деградацию синцитиотрофобласта ферропортина, регулирует высвобождение железа в кровообращение плода. Пониженный уровень выработки гепсидина при анемиях беременности способствует улучшению абсорбции железа и сокращению его задержки в макрофагах [11].

По результатам наших исследований, в сыворотке крови беременных с ЖДА наблюдается значительное повышение содержания ферропортина по сравнению с данными беременных без анемии. В первом триместре уровень ферропортина составил 0,65±0,12 нг/мл (в 2,8 раза; p=0,002), во втором триместре – 0,77±0,12 нг/мл (в 2,6 раза; p=0,002), а в третьем триместре – 0,97±0,12 нг/мл (в 3,8 раза; p=0,001) в то время как у беременных без анемии (первый триместр – 0,23±0,03 нг/мл, второй триместр – 0,29±0,02 нг/мл, третьей триместр – 0,26±0,03

нг/мл; контроль – 0,25±0,02 нг/мл). Повышение ферропортина является компенсаторным, и оно приводит к увеличению всасывания железа и усилению высвобождения железа из макрофагов.

Таким образом, выявленные у женщин с анемией при повторной беременности нарушения обмена железа (выраженное снижение уровня ферритина и гепсидина в сочетании с повышением концентрации ферропортина) указывают на железодефицитный характер анемии. Снижение уровня железа в крови приводит к снижению его содержания в транспортных формах и его внутриклеточных запасов с последующим снижением уровня Hb. Отметим, что нарушения в обмене железа у беременных усугубляются с возрастанием сроков беременности. Комплексное определение различных показателей обмена железа дает важную информацию не только для понимания патогенеза ЖДА у беременных, но и для ранней диагностики заболевания и назначения правильного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 9 – 12 см. REFERENCES)

1. Аиари М. Роль показателей гепсидина и эндогенного эритропоэтина для определения лечебной тактики при анемиях беременных. Дисс...канд.мед.наук. Иваново: 2017.
2. Аиари М., Демихов В.Г., Миров И.М., Зиновьева Е.Н., Журина О.Н., Демихова Е.В. Роль гепсидина при основных железодефицитных синдромах у беременных. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2016;24(4): 96-103.
3. Бобров С. А., Репина М. А., Клищенко О. А. Сывороточный ферритин как фактор прогноза развития железодефицитной анемии у беременных женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2011; 3: 49-55.
4. Виноградова М.А., Фёдорова Т.А. Железодефицитная анемия во время беременности – профилактика и лечение. *Медицинский Совет.* 2015; 9: 78-82.

ГЕМАТОЛОГИЯ

5. Демихов В.Г., Аиари М., Зиновьева Е.Н., Демихова Е.В., Милов И.М., Румянцев А.Г. Применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоетина для лечения анемий беременных. *Гематология*. 2016; 5(122): 29-35.
6. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8(4): 355-361.
7. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемий. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии. *Практическая медицина*. 2013;12: 61-67
8. Шахвердиева И.Дж., Гулиев М.Р., Нариманова Г.В., Керимова И.А. Изменение цитокинового профиля в крови беременных с анемией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(4): 234-6.
5. Demikhov V.G., Ayari M., Zinovyeva E.N., Demikhova E.V., Mirov I.M., Rumyantsev A.G. Human Recombinant eritropoietins for treatment of anemia in pregnancy. *Hematologiya*. 2016; 5(122): 29-35.
6. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism in normal and pathological conditions. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015; 8(4): 355-61. (in Russian)
7. Stuklov N.I., Semenova E.N. Iron deficiency anemia. Modern diagnostic and treatment strategy. Criteria for therapeutic efficacy. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;12: 61-7. (in Russian)
8. Shahverdiyeva I.J., Guliyev M.R., Narimanova G.V., Kerimova I.A. Changes of cytokine profile in the blood of pregnant women with anemia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64(4): 234-6. (in Russian)

REFERENCES

1. Ayari M. The role of indicators hepcidin and endogenous erythropoietin to determine the treatment tactics for anemia of pregnant women: Diss. Ivanovo; 2017. (in Russian)
2. Ayari M., Demikhov V.G., Mirov I.M., Zinovyeva E.N., Zhourina O.N., Demikhova E.V. The role of hepcidin in the main iron-deficiency syndromes in pregnancy. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2016; 24(4): 96-103. (in Russian)
3. Bobrov S. A., Repina M. A., Klitcenko O. A. Serum ferritin as a factor in the prognosis of the development of iron deficiency anemia in pregnant women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011; 3: 49-55. (in Russian)
4. Vinogradova M.A., Fodorova T.A. Iron deficiency anemia during pregnancy - prevention and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2015; 9: 78-82. (in Russian)
9. Bregman D.B., Morris D., Koch T.A., He A., Goodnough L.T. Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia. *Am. J. Hematol*. 2013;88(2): 97-101.
10. Breyman C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2010; 282(5): 577-80.
11. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients*. 2014; 6: 3062-83.
12. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I. C., Peyrin-Biroulet, L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016; 387(10021): 907-916.

Поступила 10.07.19
Принята к печати 12.07.19