Мещерякова Л.М.¹, Левина А.А.², Цыбульская М.М.², Третьяков А.А.²,
Суворова Н.Н.²

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ

²Амбулаторный центр «ГБУЗ ГП №62», ДЗМ
Москва, Россия

doi: 10.18411/lj-30-06-2017-07

idsp 000001:lj-30-06-2017-07

Особенности показателей обмена железа (гепсидина, ферритина, HIF) при смешанных анемиях

Аннотация

В данной работе проведен анализ показателей обмена железа в зависимости от уровня гемоглобина при различных заболеваниях. Сделано предположение, что при наличии анемии и сопутствующих заболеваний (таких как гельминтозы, целиакия, дефицит витаминов В12 и В9) одновременно со снижением гемоглобина и ферритина, резко повышается уровень гепсидина, хотя теоретически он должен снижаться. Вероятно, наличие сопутствующих патологических причин для организма имеет большее значение, чем анемия, и ликвидация этих причин первична.

Ключевые слова: обмен железа, гепсидин, сопутствующие заболевания.

Abstract

In this paper, the analysis of the parameters of iron metabolism in relation to the level of hemoglobin in various diseases is carried out. It is suggested that in the presence of anemia and concomitant diseases (such as helminthiasis, celiac disease, deficiency of vitamins B12 and B9), simultaneously with a decrease in hemoglobin and ferritin, the level of hepcidin sharply increases, although theoretically it should decrease. Probably, the presence of concomitant pathological causes for the organism is of more importance than anemia and the elimination of these causes is primary.

Key words: iron metabolism, hepcidin, concomitant diseases.

Метаболизм железа в организме затрагивает большинство органов, в связи с чем при ряде терапевтических заболеваний происходит нарушение обмена железа и наблюдается анемия | 1 |.

В настоящее время не гемолитические анемии в основном делятся на три большие группы: 1\ железodefицитные анемии, различающиеся по степени выраженности дефицита железа и уровню гемоглобина (истинная ЖДА, латентный дефицит железа и дефицит железа), 2\ анемии, вызываемые дефицитом основных витаминов (витамин В12 и фолиевая кислота- В9), принимающих участие в гемопоэзе и 3\ анемии хронических воспалительных заболеваний (АХВЗ) |2 |.

Истинная железodefицитная анемия (ЖДА) характеризуется резким снижением гемоглобина, а также железа и ферритина сыворотки (Гемоглобин (Нв) ≤ 100 г\л, сывороточное железо (СЖ) ≤ 10 мкмоль\л, сывороточный ферритин (СФ) ≤ 14 мкг\л). Гепсидин при ЖДА также в большинстве случаев снижен -20-25 рг\мл.

При В12 - и фолат – дефицитных анемиях наблюдается значительное снижение значений этих витаминов (в 1,5-2 раза), причем может быть как сочетанное, так и одного из них. Важно обращать внимание также на уровень этих витаминов в эритроцитах, поскольку этот показатель является тканевым маркером. Анемия при дефиците витаминов может быть ярко выраженной (Нв $\leq 100-80$ г\л) / 3 /.

Анемии хронических воспалительных заболеваний (АХВЗ) являются смешанными анемиями, в основе которых могут лежать инфекционные, вирусные, неопластические и др. процессы. При АХВЗ уровень гемоглобина колеблется от 120 г\л до 100 г\л, а СЖ - от 10 мм \л до 18 мм\л, СФ - от 40 мкг\л до 300 мкг\л. Другими словами, можно сказать, что при АХВЗ показатели обмена железа могут колебаться в широких пределах, поскольку с одной стороны зависят от уровня воспаления, для которого характерно повышение ферритина, а с другой – стремлением организма ограничить доступ железа к очагу воспаления и\или инфицирования. При АХВЗ, исходя из данных литературы и собственных наблюдений, значения гепсидина (ГП) в большинстве случаев повышены, поскольку ГП является отрицательным регулятором обмена железа и предполагается, что именно гиперпродукция гена гепсидина ответственна за анемию при АХВЗ /3/. Однако, при некоторых анемиях, вызываемых терапевтическими проблемами, выявляется разное соотношение между наиболее значимыми показателями метаболизма железа: ферритином и гепсидином (СФ\ГП), гепсидином и HIF (ГП\HIF) и др.

Известно, что ферритин – главное депо железа в организме, а сывороточный ферритин (СФ) является маркером запасного фонда железа и степени активности системы мононуклеарных фагоцитов СМФ / 4 /; гепсидин (ГП) - основной отрицательный регулятор обмена железа и его продукция зависит как от лабильного пула железа в организме, так и от наличия бактериального или вирусного заражения / 5 /. Поскольку гепсидин является, прежде всего, антибактериальным белком за счет своего химического строения (пространственное разделение гидрофобных и гидрофильных боковых цепей), он может разрывать клеточную мембрану патогенов. Концентрация гепсидина при бактериальном и/или вирусном заражении может повышаться в десятки и даже в сотни раз / 6 /.

В последние годы показано главенствующее значение гепсидина в возникновении дефицита железа при анемиях хронических воспалительных заболеваний (АХВЗ), поскольку ГП, резко повышаясь при воспалении, препятствует всасыванию железа в кишечнике / 5 /. Это является защитной реакцией организма на воспалительный стимул любой этиологии, поскольку тем самым ограничивается доступ железа к бактериям, вирусам, другим патогенам, которые в нем остро нуждаются для своей пролиферации и жизнедеятельности / 7 /.

Поскольку одним из основных факторов, влияющих на метаболизм железа, является необходимость в этом металле для нужд эритропоэза и снабжения организма кислородом, то наблюдается четкая зависимость состояния метаболизма железа от уровня гипоксии. Поэтому фактор, индуцируемый гипоксией (HIF) и являющийся регулятором эритропоэтина, опосредованно влияет на метаболизм железа (8).

При гипоксии происходит увеличение HIF (фактора, индуцируемого гипоксией) и, точно прослеживается его опосредуемое влияние на метаболизм железа / 8 /.

Целью данной статьи было проанализировать определенные показатели обмена железа в зависимости от уровня гемоглобина и сопутствующих заболеваний и определить, с чем связаны расхождения с теоретическими предположениями между соотношениями уровней гепсидина и ферритина при ряде патологий.

Для этой цели были проанализированы значения сывороточного ферритина (СФ), гепсидина (ГП), HIF и сывороточного железа (СЖ).

СЖ определяли колориметрическим методом наборами фирмы LaChema. Сывороточный ферритин определяли иммуноферментным методом, используя наборы фирмы Вектор Бест. Гепсидин и HIF определяли иммуноферментным методом, используя моноклональные антитела и моноспецифические антисыворотки против соответствующих антигенов фирмы AbCam.

В таблице №1 представлены показатели СФ, ГП, HIF и Fe и индексы взаимоотношений между СФ и ГП и ГП и HIF в зависимости от значений гемоглобина (Hb) и сопутствующих заболеваний.

Всего были исследованы анализы 284 больных со смешанной анемией различной степени выраженности.

При истинной железодефицитной анемии (ЖДА) показатели СФ, ГП и Fe достоверно снижены, а значение HIF повышено, что имеет вполне физиологическое объяснение, поскольку при низком уровне железа блокируется производство гепсидина для того, чтобы железо могло беспрепятственно проникать в кровоток для участия в синтезе гемоглобина. Это положение доказано в мировой литературе и наши работы согласуются с ним.

Также доказано, что при воспалении наряду с повышением уровня СФ резко увеличивается и значение гепсидина в связи со стремлением организма предотвратить доставку железа и к очагу воспаления, и бактериальной флоре. Наиболее красиво эти положения проявляются в модельных опытах [5].

Однако, на практике у терапевтических больных довольно часты случаи несоответствия между повышением значений СФ и ГП или снижением этих уровней.

В связи с этим наибольшее внимание мы уделяли тем больным, у которых наблюдались повышенные уровни СФ при относительно невысоких значениях ГП или напротив высокие значения ГП при сниженном или нормальном уровне СФ.

Больные были разбиты на 4 группы в зависимости от значений СФ и ГП:

- 1\ Значения СФ и ГП $\leq N$;
- 2\ Значения СФ и ГП $\geq N$;
- 3\ Значения СФ $\geq N$, ГП $\leq N$;
- 4\ Значения СФ $\leq N$, ГП $\geq N$.

Все группы были также разделены на три подгруппы, в зависимости от уровня Hb: первая – Hb меньше 100 г\л; вторая – Hb больше 100 г\л, но меньше 120 г\л; третья – Hb больше 120 г\л, т.е. N.

Таблица 1.

*Значения показателей метаболизма железа в зависимости
от уровня гемоглобина и диагноза.*

Группа	Под\группа	Hb г\л	ФС мкг\л	Fe мм\л	ГП рг\л	НIF нг\л	СО-СФ\ГП; ГП\НIF	диагнозы
1\ФС, ГП ≤ N	Hb ≤ 100	79±11	9,5±3,5	6,7±3,8	18,5±10,9	15,6±7,4	0,61,2	ЖДА, СМА
2\ФС, ГП ≥ N	Hb ≤ 100	84,9±7,3	1201±125	11,6±3,7	306±64	9,8±3,3	3,931	СМА, ЖДА, АИГА
	100 ≤ Hb ≤ 120	105,5±6,8	644±66,9	23,2±5,8	320±49	10,9±2,4	229	НП, МДС, ЦП
	Hb ≥ 120	138±12	510±44	19,9±6,3	363±33	12,9±5,7	1,412	МДС, ЦП
3\ФС ≥ N ГП ≤ N	Hb ≤ 100	84,7±15,8	786,3±79,7	25±4,8	55,3±13,4	9,1±3,8	146	МДС, ХЛЛ, ПМФ
	100 ≤ Hb ≤ 120	114±17	701±65,9	22,7±4,4	34±9,3	11,1±4,9	203	МДС, ТФ
	Hb ≥ 120	142±19,5	431±37,9	22,1±9,7	48,9±11	12,2±6,8	8,84	ИП, ЦП
4\ФС ≤ N ГП ≥ N	Hb ≤ 100	88,6±6,7	14,7±3,6	9,7±4,4	222±54	11,7±3,6	0,119	СМА
	100 ≤ Hb ≤ 120	97,3±8,9	17,3±5,9	12,7±3,8	289±37,9	12±4,6	0,124	СМА, В12ДА
	Hb ≥ 120	125±9,9	41,6±8,3	18±5,8	320±43	18±6,1	0,118	СМА, ЦА, ГМ
норма	120 -150		98±13,7	15,5±4,7	67±9,8	5±0,8	1,211	

Сокращения: ЖДА-железодефицитная анемия; СМА-смешанная анемия; АИГА- аутоиммунная гемолитическая анемия; НП-нефропатия; МДС-миелодиспластический синдром; ЦП – цирроз печени; ХЛЛ-хронический лимфолейкоз; ПМФ-первичный миелофиброз; ТФ-тромбофилия; ИП- истинная полицитемия (эритремия); В12ДА-В12-дефицитная анемия; ЦА- целиакия; ГМ-гельминты. СО-соотношение

На основании анализа представленных данных можно видеть, что при железодефицитной анемии (1-ая группа) значения и СФ, и ГП значительно снижены, что вполне соответствует логике.

Во второй группе, где представлены больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, вызывающими воспалительные состояния, повышены уровни и СФ, и ГП, что также вполне объяснимо.

Данные больных 3-ей группы, т.е. при $ФС \geq$ нормы и $ГП \leq$ нормы, можно объяснить как влияние сопутствующих заболеваний (МДС, ХЛЛ и ПМФ) на

повышение уровня ФС и в то же время при относительно низких значениях гемоглобина стремлением организма увеличить его синтез, повлияв через систему метаболизма железа (белки ДМТ, ферропортин и др.) на снижение синтеза гена ГП, что дает возможность поддерживать синтез гемоглобина.

Разбор больных 4-ой группы ($ГП \geq \text{нормы}$, $ФС \leq \text{нормы}$) показывает, что основными сопутствующими заболеваниями в этой группе являются: эритремия, целиакия, гельминтозы, нефропатии и др., при которых, видимо, повышается в первую очередь уровень гепсидина для того, чтобы предотвратить доставку железа патологическим агентам, и в то же время по системе обратной связи снижается СФ.

Суммируя данные больных третьей и четвертой групп ($3 - ФС \geq N$; $ГП \leq N$ и $4 - ФС \leq N$; $ГП \geq$) можно заключить, что происходит повышение уровня ГП при незначительном дефиците железа, а при преобладании дефицита железа значения ГП понижаются. В тех случаях, когда соотношения железа и витаминов одинаковы, уровень ГП приближается к норме.

В связи с этим можно предположить, что в организме наблюдается жесткая иерархия восстановительных процессов. При наличии анемии и сопутствующих заболеваниях (таких как гельминтозы, целиакия, дефицит витаминов) одновременно со снижением гемоглобина и ферритина резко повышается уровень гепсидина, хотя по элементарной логике он должен снижаться. Значит, наличие сопутствующих патологических причин для организма имеет большее значение, чем анемия и организм считает, что ликвидация этих причин первична.

Таблица 2

Значения показателей метаболизма железа в норме

Нб г\л	ФСмкг\мл	СЖмкм\л	ГПпг\мл	НIFнг\мл	ФС\ГП	ГП\НIF
120-150	98±13,7	15,5±4,7	67±9,8	5±0,8	1,2-1,9	11-13

Таблица 3.

Значения показателей метаболизма железа у больных 1-ой группы

Группа	П\груп па	Нб г\л	ФС мкг\л	Fe mm\л	ГП pg\л	НIF ng\л	СО- СФ\ГП; ГП\НIF	диагнозы
1\ФС, ГП≤N	Нб≤ 100	79± 11	9,5± 3,5	6,7± 3,8	18,5± 10,9	15,6± 7,4	0,6 1,2	ЖДА, СМА

Таблица 4.

Значения показателей метаболизма железа в зависимости от уровня гемоглобина и диагноза у больных 2-ой группы - $ФС \geq N$; $ГП \geq N$.

Подгруппа	Нб<100г\л	100≤Нб≤120г\л	Нб>120г\л
Нбг\л	84,9±7,3	105,8±6,8	138±12
ФСмкг\л	1201,±125	644±69,9	510±44
СЖмкм\л	11,6±3,7	23,2±5,8	19,9±6,3
ГПпг\мл	306±64	320±49	363±33
НIFнг\мл	9,8±3,3	10,9±2,4	12,9±5,7

Литература

1. Roy C.N., Enns C.A. Iron homeostatis. New tails from the crypt. Blood, 2000, 96, 4020-4027.
2. Левина А.А., Цветаева Н.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. Педиатрия, 2008, 87,1, 67 – 74.
3. Ganz T., Hcpidin and its role in regulating systemic iron metabolism.Hematology, 2006, 11, 29 – 35.
4. Ganz T., Hcpidin a key regulation of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood, 2003, 102, 783 – 788.
5. Nemeth E., Preza G.C., Yung C.L., The N-terminal of hepcidin in essential for its interaction with ferroportin. Structure-function study, Blood, 2006, 107, 328-333.
6. Ganz T. Molecular control of iron metabolism and erythropoiesis. Ad. Hematology, 2010, v.2010, 605435-605439.
7. Przybyszewska J., Zekanowska E, The role of hepcidin, ferroportin, HCP1 and DMT 1 protein in iron absorption in human digestive tract. Prz Gastroenterol., 2014, 9,4, 208 – 213.
8. Левина А.А., Макешова А.В. и др., Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией и его значение в гомеостазе кислорода(обзор). Педиатрия, 2009, 87, 4, 89 – 96.