

КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ХЕПСИДИН ЗА ТЕРАПИЯ С ЖЕЛЕЗНИ ПРЕПАРАТИ ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ

Б. Маринов¹, В. Василев² и К. Цачев³

¹УАГБ „Майчин Дом”, Медицински университет – София

²Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска”

³Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, Медицински университет – София

CLINICAL SIGNIFICANCE OF HEPCIDIN IN THERAPEUTIC APPROACHES WITH IRON SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY

B. Marinov¹, V. Vasilev² and K. Tzatchev³

¹University Hospital “Maichin Dom”, Medical University – Sofia

²Central Clinical Laboratory, UMHAT „Aleksandrovska”

³Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Анемията е най-често срещаното заболяване по време на бременността. Нейното установяване и правилно лечение са от важно значение както за плода, така и за майката. Определянето на серумните нива на хепсидин предоставя нова възможност за избор на терапевтичен подход. В продължение на една година определихме серумните нива на хепсидин при 64 бременни жени. За охарактеризиране на обмяната на желязо изследвахме CRP, серумно желязо, разтворими трансферинови рецептори. Пациентките бяха разделени на три групи: с желязодефицитна анемия (ЖДА), с анемия при хронично възпаление (АХВ), без анемия. Установихме статистически значимо повишени нива на серумен хепсидин при бременните с АХВ ($81.4 \pm 3.9 \mu\text{g/l}$) спрямо групата с ЖДА ($4.5 \pm 1.8 \mu\text{g/l}$) и контролната група ($17.9 \pm 4.3 \mu\text{g/l}$); $P < 0.001$. Определянето на серумните нива на хепсидин има важно клинично значение за правилния подход при прилагане на желязни препарати в хода на бременността. Индексът на разтворими трансферинови рецептори допринася за диференциране на ЖДА от АХЗ.</p> <p>желязодефицитна анемия, обмяна на желязо, бременност, хепсидин, анемия при хронично възпаление</p> <p>Доц. д-р Борислав Маринов, дм, Клиника „Обща патологична бременност”, УАГБ „Майчин Дом”, ул. „Здраве” № 2, 1431 София, тел. 0884735202, e-mail: borislav_marinov33@abv.bg</p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Anemia is common during pregnancy. Identifying and finding the right treatment approach for iron deficiency in pregnant women can prevent unnecessary assignment of therapy with iron preparations. For a period of one year we determined serum hepcidin levels using ELISA assay in 64 pregnant women. We measured serum CRP, iron, soluble transferrin receptors. Patients were divided into three groups: pregnant women with iron deficiency anemia (IDA), pregnancy with anemia of chronic inflammation (ACI) and pregnant women without anemia. We found statistically significant increased serum hepcidin levels in pregnant women with ACI ($81.4 \pm 3.9 \mu\text{g/l}$) compared to cases with IDA ($4.5 \pm 1.8 \mu\text{g/l}$) and control group ($17.9 \pm 4.3 \mu\text{g/l}$); $P < 0.001$. We conclude that our results support the right choice of therapeutic approach to iron-deficiency anemia. Along with soluble transferrin receptor index, hepcidin differentiates IDA from ACI.</p> <p>iron-deficiency anemia, iron metabolism, pregnancy, hepcidin, anemia in chronic inflammation</p> <p>Assoc. Prof. Borislav Marinov, MD, PhD, Clinic of General Pathological Pregnancy, University Hospital “Maichin Dom”, 2, Zdrave Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 884735202, e-mail: borislav_marinov33@abv.bg</p>

Увод

Анемията е най-често срещаното заболяване по време на бременността [1, 2]. Хепсидинът, 25-аминокиселинен пептид, синтезиращ се от черния дроб, се счита за ключов регулатор на обмяната на желязо [3]. Своята функция той осъществява чрез взаимодействие с единствения познат вътреклетъчен експортер на желязото – феропортина [4-6]. Феропортинът е необходим за трансфера на желязо между майката и плода и се намира в дуоденалните ентероцити, макрофагите и хепатоцитите [7]. Регулацията на обмяната на хепсидина зависи от възпалението, серумното ниво на желязо, активността на еритропоезата и хипоксията. Хроничното възпаление води до увеличаване серумните нива на хепсидина. Дефицитът на желязо води до ниски нива на хепсидин в серума. Диференцирането на двете състояния е важно за правилния избор на терапевтичен подход с железни препарати по време на бременност.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За период от една година определихме серумните нива на хепсидин при 64 бременни жени (средна възраст 24.6 ± 2.9). На пациентките бяха определени серумни нива на желязо, CRP, разтворими трансферинови рецептори. С помощта на индекса на разтворими трансферинови рецептори [(i)sTfr] [8] включените бременни бяха разделени на три групи: с желязодефицитна анемия (ЖДА), с анемия при хронично възпаление (АХВ) и контролна група – пациентки без анемия. Всички пациентки попълваха информирано съгласие, съобразно Декларацията от Хелзинки (Директива 2001/20/ЕС). За определяне на хепсидин в серум използвахме верифициран ELISA метод [9, 10]. За определяне на статистическа значимост и зависимост използвахме t-теста на Student's и корелацията на Pearson.

РЕЗУЛТАТИ

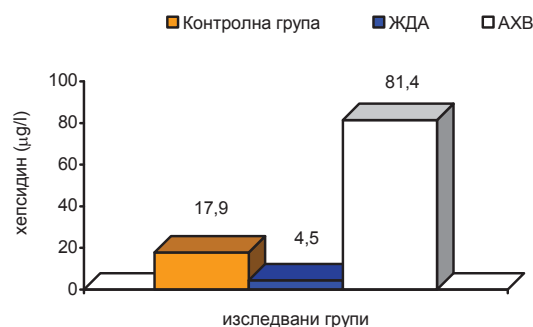
Разпределението на включените бременни жени по гестационни седмици е представено в табл. 1. В табл. 2 са резултатите от клиничнолабораторните параметри като средни стойности и стандартно отклонение.

Таблица 1. Разпределение на включените бременни жени по гестационни седмици

	Без анемия	с ЖДА	с АХВ
n	22	21	21
Средна стойност	12.7	12.7	12.6
SD	7.1	7.2	7.0

Таблица 2. Резултати от клиничнолабораторните параметри на включените групи

	Без анемия	с ЖДА	с АХВ
CRP (mg/l)	1.5 ± 0.2	1.1 ± 0.3	24.6 ± 1.9
Желязо ($\mu\text{mol/l}$)	14.8 ± 1.8	2.4 ± 1.2	10.6 ± 2.2
sTfr (mg/l)	1.3 ± 0.5	4.6 ± 1.1	1.5 ± 0.9
(i)sTfr (mg/ng)	0.108	> 0.108	< 0.108
Хепсидин ($\mu\text{g/l}$)	17.9 ± 4.3	4.5 ± 1.8	81.4 ± 3.9



Фиг. 1. Серумни нива на хепсидин (в $\mu\text{g/l}$) при изследваните бременни жени

ОБСЪЖДАНЕ

Хепсидиновите концентрации намаляват по време на бременността. Стойностите му корелират с тези на желязото, но не и с маркерите за възпаление [11]. Състояния като прееклампсия, маларийна инфекция, затлъстяване, довеждат до увеличаване синтеза на хепсидин [12]. Пациентките с възпаление имат високи нива на хепсидин. За разлика от тях тези с желязодефицитна анемия имат ниски нива на хепсидин. Резултатите от изследването на хепсидина насочват към правилния избор за терапевтично прилагане на железни препарати при бременни. Бъдещето за пациентки с високи нива на хепсидин е прилагане на негови антагонисти, с цел недопускане на отлагане на желязо в тъкани и органи при някои състояния [13, 14]. Разграничаването на желязодефицитна анемия от анемия при хронично възпаление с помощта на хепсидина и определяне на индекса на разтворими трансферинови рецептори е от важно значение в клиничната практика при редица заболявания [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количественото определяне на серумен хепсидин е все още новост в клиничната практика в България. Въвеждането на верифициран метод за неговото определяне е крачка напред в терапията на нарушената обмяна на желязо. Нашето

проучване при бременни жени с ЖДА и АХВ показва промените в серумните нива на хепсидина. То предоставя възможност за правилен подход при избор на терапия.

Благодарности

Проектът е част от "Грант 2012" към Медицински университет – София.

Библиография

1. Allen, L. H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. – Am. J. Clin. Nutr., **71**, 2001, suppl., 1280S-1284S.
2. World Health Organization. The Prevalence of Anaemia in Women: A Tabulation of Available Information. 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1992.
3. Roy, C. N. et N. C. Andrews. Anemia of inflammation: the hepcidin link. – Curr. Opin Hematol., **12**, 2005, 107-111.
4. Kroot, J. J., E. H. Kemna, S. S. Bansal et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. – Haematologica, **94**, 2009, 1748-1752.
5. Theurl, I., E. Aigner, M. Theurl et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. – Blood, **113**, 2009, 5277-5286.
6. Ramay, G., J. C. Deschemin et B. Durel. Heparin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. – Haematologica, **95**, 2010, 501-504.
7. Donovan, A., C. A. Lima, J. L. Pinkus et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. – Cell Metab., **1**, 2005, 191-200.
8. Манолов, В., В. Паскалева-Пейчева, М. Велизарова, Б. Атанасова, С. Хаджидекова, В. Василев и К. Цачев. Хепсидин и анемия при ревматоиден артрит – има ли клинично приложение? – Бълг. мед., **4**, 2014, № 4, 12-16.
9. Manolov, V., B. Atanasova, V. Vasilev, K. Tzatchev et M. Velizarova. ELISA method for serum hepcidin quantification in Bulgarian population. – Acta Medica Bulgarica, **41**, 2014, № 1, 22-29.
10. Manolov, V., B. Atanasova, M. Velizarova, V. Vasilev et K. Tzatchev. Serum hepcidin levels in Bulgarian population. – Clin. Lab., **60**, 2014, 2001-2006.
11. Van Santen, S., J. J. Kroot, G. Zijderveld et al. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. – Clin. Chem. Lab. Med., **51**, 2013, № 7, 1395-1401.
12. Koenig, M. D., L. Tussing-Humphreys, J. Day et al. Heparin and iron homeostasis during pregnancy. – Nutrients, **6**, 2014, № 8, 3062-3083.
13. Manolov, V., B. Marinov, V. Vasilev, K. Tzatchev, E. Hadjiev, I. Bogov, S. Hadjidekova, G. Genchev et R. Emilova. Endometriosis and serum hepcidin levels. – IJSR, **4**, 2015, № 1, 2428-2430.
14. Petrova, J., V. Manolov, M. Velizarova, V. Vasilev, B. Atanasova et K. Tzatchev. Serum ADMA and hepcidin levels in ischemic stroke. – AARJMD, **1**, 2015, № 32, 221-226.
15. Манолов, В., В. Паскалева-Пейчева, Б. Богов, Д. Йонова, Е. Възелов, Е. Хаджиев, М. Велизарова, Б. Атанасова, С. Хаджидекова, В. Василев и К. Цачев. Желязодефицитна анемия и анемия при хронично заболяване – нови възможности за диференциална диагноза. – Мед. преглед, **51**, 2015, № 1, 31-35.

Постъпила за печат на 22 април 2015 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
 - на корица – 720 лв.;
 - в книжното тяло – 600 лв.
2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.
3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.