

## Роль гепсидина в патофизиологии, диагностике и лечении железодефицитной анемии в послеродовом периоде

П.П. Пихут, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф., А.Г. Баблюян

Адрес для переписки: Петр Петрович Пихут, dr.petr.pikhut@mail.ru

Для цитирования: Пихут П.П., Цахилова С.Г., Баблюян А.Г. Роль гепсидина в патофизиологии, диагностике и лечении железодефицитной анемии в послеродовом периоде // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 26–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-26-29

**Цель исследования** – оценить влияние гепсидина на результаты лечения железодефицитной анемии в послеродовом периоде.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 44 пациенток с диагнозом железодефицитной анемии среднетяжелой степени в послеродовом периоде. Больные были разделены на две группы. 21 пациентке основной группы вводили внутривенно препарат железа [III] гидроксида олигоизомальтозата, 23 пациенткам группы сравнения – внутривенно препарат железа [III] карбоксимальтозата. Проведено сравнение результатов лечения железодефицитной анемии, побочных эффектов на фоне терапии, показателей гепсидина, коагулограммы, клинического и биохимического анализов крови до и после начала лечения в раннем послеродовом периоде.

**Результаты.** Полученные данные подтвердили клиническую эффективность и безопасность препаратов железа [III] гидроксида олигоизомальтозата и железа [III] карбоксимальтозата при среднетяжелой послеродовой железодефицитной анемии. На фоне применения железа [III] гидроксида олигоизомальтозата заметно (на 2,8–18%) повышаются гематологические показатели уже на третьи сутки после начала лечения по сравнению с общепринятой терапией, даже при повышенном уровне гепсидина до начала лечения.

**Заключение.** Гепсидин значительно влияет на обмен железа в организме. Это необходимо учитывать при ведении больных с недавно перенесенными воспалительными заболеваниями, хроническими инфекциями и вирусоносительством. Патологически высокий уровень гепсидина способен значительно (на 7,7–12%) снижать уровень восполнения железа в организме при парентеральном введении.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, послеродовый период, гепсидин, парентеральные препараты железа, железа [III] гидроксид олигоизомальтозат, железа [III] карбоксимальтозат

### Введение

Гепсидин – пептидный гормон, синтезируемый печенью, является ключевым регулятором системно-

гомеостаза железа. Несбалансированное производство гепсидина вызывает ряд заболеваний, связанных с обменом железа. Главный ме-

ханизм действия гепсидина заключается в блокировании основных процессов восполнения железа – всасывания в двенадцатиперстной кишке, высвобождения накопленного железа из гепатоцитов и макрофагов. Свойство гепсидина сверхэкспрессироваться при перегрузке железом выявлено в ходе экспериментальных исследований на мышах. Показано, что полное выведение гепсидина из организма мышей приводит к неконтролируемому чрезмерному всасыванию железа в кишечнике, повышенному высвобождению железа макрофагами и в конечном итоге к перегрузке железом [1–3]. Функционирование гепсидина осуществляется посредством взаимодействия системы «гепсидин – ферропортин» [4]. Ферропортин – транспортер, используемый эпителиальными клетками кишечника и ретикуло-эндотелиальными макрофагами для переноса железа в плазме. При дефиците железа макрофаги и энтероциты демонстрируют гиперэкспрессию ферропортина. Железо является главным регулятором гомеостаза гепсидина. Повышение уровня железа в плазме и его накопление в организме способствуют выработке гепсидина, блокирующего дальнейшее всасывание железа. В норме при железодефицитных состояниях производство гепсидина подавляется и возникает физиологическая обратная связь. На фоне подавления гепсидина на-



копленное гепатоцитами и макрофагами железо высвобождается, всасывание железа кишечником увеличивается [5–8].

Патологическое повышение уровня гепсидина при воспалительных заболеваниях приводит к нарушению регуляции железа. На фоне воспаления проблема железодефицита усугубляется [9]. Это своеобразный защитный механизм, ограничивающий доступность железа для микроорганизмов. Воспалительные заболевания активируют макрофаги, которые в качестве ответной реакции выделяют интерлейкины (ИЛ). Основным индуктором экспрессии гепсидина и причиной усугубления железодефицита является ИЛ-6. При таком состоянии выработка гепсидина перестает зависеть от уровня железа (в норме при низком уровне железа синтез гепсидина подавляется) и, наоборот, увеличивается за счет стимуляции ИЛ-6 [9].

Показано, что сывороточное железо влияет на синтез гепсидина у здоровых лиц. Гепсидин обнаруживается в моче после приема перорального железа в минимальной дозе. Сывороточное железо служит индукционным сигналом для выработки гепсидина и влияет на процент насыщения сывороточного трансферрина. В случае воспаления гепсидин также может вырабатываться миелоидными клетками посредством активации рецептора TRL4, расположенного на мембранах нейтрофилов и макрофагов [10–12].

Понимание физиологических процессов, связанных с гепсидином, расширило представления о патогенетических механизмах анемии. При железодефицитной анемии (ЖДА) концентрация гепсидина в сыворотке и моче значительно снижается, часто гепсидин не обнаруживается. Даже в отсутствие анемии гепсидин расценивается как чувствительный индикатор дефицита железа. Кроме того, по сравнению с гематокритом или гемоглобином снижение уровня гепсидина служит ранним маркером дефицита железа вместе с насыщением трансферрином и уменьшением уровня ферритина [13–16].

В раннем послеродовом периоде нередко повышается концентрация белков острой фазы, в том числе фибриногена и гепсидина, даже в отсутствие явных признаков воспалительных заболеваний. В такой ситуации внутривенные препараты железа наиболее предпочтительны из-за возможности прямого попадания в кровяное русло минуя гепсидиновый «фильтр», что в свою очередь позволяет быстро восполнить запасы железа в организме. Большинство современных препаратов железа представляют собой железоуглеродные коллоиды, схожие по структуре с ферритином [17, 18].

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова с сентября 2017 г. по июль 2020 г. В проспективном рандомизированном исследовании, направленном на оптимизацию лечения среднетяжелой ЖДА в послеродовом периоде с оценкой и сравнением показателей гепсидина, участвовали 44 родильницы. Критерий включения в исследование – железодефицитная анемия средней степени тяжести (гемоглобин от 70 до 90 г/л).

Критерии невключения:

- отказ от обследования и лечения;
- анемия не железодефицитной этиологии и/или другие заболевания крови;
- железодефицитная анемия, выявленная до или во время настоящей беременности;
- тяжелая степень анемии;
- возраст младше 18 лет.

Критерии исключения:

- аллергические реакции или побочные эффекты, потребовавшие прекращения лечения;
- отказ по собственному желанию от дальнейшего участия в исследовании.

Пациентки были разделены на две группы. Основную группу составила 21 родильница со среднетяжелой ЖДА, получавшая внутривенно пре-

парат железа [III] гидроксида олигоизомальтозата. В группу сравнения вошли 23 родильницы со среднетяжелой ЖДА, которым назначали внутривенно препарат железа [III] карбоксимальтозата. Возраст пациенток составил 20–38 лет (средний возраст – 27,3 года).

Все участницы исследования прошли полное лабораторное обследование во время беременности с целью исключения заболеваний, связанных с обменом железа. В раннем послеродовом периоде проводился мониторинг состояния пациенток, в том числе на наличие ранних симптомов ЖДА, измерялись и сравнивались показатели гепсидина, коагулограммы, клинического и биохимического анализов крови до и после начала лечения. Кроме того, оценивались эффективность и безопасность проводимой парентеральной железозаместительной терапии.

### Результаты и обсуждение

У большинства пациенток в раннем послеродовом периоде отмечались общая слабость (51%), быстрая утомляемость (44%), бледность кожных покровов (32%), головокружение (16%). До лечения пониженный уровень гепсидина (< 1,49 нг/мл) имел место у 51% обследуемых, в пределах нормы (1,49–41,46 нг/мл) – у 23%, повышенный (> 41,46 нг/мл) – у 26%.

В основной группе (препарат железа [III] гидроксида олигоизомальтозата) положительная динамика зафиксирована после однократного введения препарата. Большинство пациенток основной группы (86%) не отмечали каких-либо побочных эффектов после введения препарата железа. Тошнота – самый частый побочный эффект (14%) купировалась на фоне консервативной терапии. Значительный терапевтический эффект наблюдался у большинства обследуемых (86%) после однократного введения препарата. Повторное введение потребовалось 14% обследуемых. Таким образом, парентеральный препарат железа [III] гидроксида олигоизомальтозата безопасен с точки зрения развития серьезных побочных

эффектов вследствие строения, идентичного таковому ферритина. В группе сравнения препарат железа [III] карбоксимальтозата также продемонстрировал положительную динамику после однократного введения. Препарат хорошо перенесли 81% родильниц, у 19% отмечалось жжение в области введения лекарственного средства. Большинству обследуемых (72%) потребовалось двукратное введение (с разницей в одну неделю), а 12% – трехкратное. Значительный терапевтический эффект зафиксирован у 7% пациенток.

В основной группе угроза прерывания беременности зарегистрирована у 34% родильниц в первом триместре и 21% – во втором. В группе сравнения аналогичные показатели составили 28 и 24% соответственно. Токсикоз отмечался у 44% пациенток основной группы и 51% родильниц группы сравнения. Преэклампсия легкой степени выявлена у 4% пациенток основной группы и 6% – группы сравнения, плацентарная недостаточность – у 14 и 8% соответственно. Установлена причинно-следственная связь между тяжелым течением беременности и риском развития послеродовой среднетяжелой ЖДА ( $p < 0,05$ ).

Частота носительства цитомегаловируса во время беременности составила 55% в основной группе и 46% в группе сравнения, вируса папилломы человека – 46 и 52% соответственно.

Во время беременности показатели общего и биохимического анализов крови у родильниц находились в пределах физиологической нормы. Уровень гемоглобина до лечения составил  $74,2 \pm 2,1$  и  $73,8 \pm 1,8$  г/л в основной группе и группе сравнения соответственно. Через семь дней после лечения отмечалось достоверное повышение этого показателя у всех обследуемых. У пациенток основной группы с пониженным уровнем гепсидина уровень гемоглобина увеличился на 27,3%. При этом у родильниц с уровнем гепсидина в пределах нормы повышение составило 24,5%, а у пациенток с повышенным до начала лечения уровнем геп-

сидина – 19,8%. Повышенный до начала лечения уровень гепсидина повлиял на эффективность препарата, снизив ее на 7,5%.

В группе сравнения уровень гемоглобина у родильниц с пониженным уровнем гепсидина увеличился на 25,1%. При этом у родильниц с уровнем гепсидина в пределах нормы повышение составило 23,2%, а у пациенток с повышенным до начала лечения уровнем гепсидина – 16,7%.

В группе сравнения снижения эффективности лечения оказалось более значимым – 8,4%. Содержание эритроцитов увеличилось на 14,0% в основной группе и на 12,9% в группе сравнения. Полученные данные позволяют сделать вывод, что в основной группе эффективность терапии в стимуляции появления новых эритроцитов была на 1,1% выше, чем в группе сравнения. Клинически значимой корреляции с уровнем гепсидина не установлено.

Прирост гематокрита в основной группе оказался выше, чем в группе сравнения, на 6,1% при изначально низком уровне гепсидина, на 6,4% – при нормальных значениях и на 3,1% – при высоком уровне гепсидина до начала лечения.

Существенных отличий между группами по цветовому показателю не выявлено ( $p > 0,05$ ).

На третьи сутки прирост сывороточного железа при изначально низком гепсидине составил 28,5 и 25,2% в основной группе и группе сравнения соответственно, при нормальном уровне гепсидина – 26,2 и 26,3% и низком уровне гепсидина – 21,2 и 17,1% соответственно. К 14-м суткам после начала лечения показатели сывороточного железа были практически идентичны и не имели существенных различий ( $p < 0,01$ ). Уровень трансферрина на протяжении всего периода лечения в основной группе был достоверно ниже на 8,9% ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения. Уровень гепсидина увеличился в обеих группах. При изначально низком уровне ( $< 1,49$  нг/мл) гепсидин возрос до физиологических значений (1,49–41,46 нг/мл). При изначально-

ных физиологических значениях уровень гепсидина увеличился в обеих группах, но оставался в пределах нормы ( $< 41,46$  нг/мл) у 84% обследованных. У пациенток с изначально высоким уровнем гепсидина ( $> 41,46$  нг/мл) в обеих группах уровень превышал 100 нг/мл в 61% случаев.

Пациентки с изначально высоким уровнем гепсидина отличались не только высоким носительством цитомегаловируса (81%) и вируса папилломы человека (68%). В их анамнезе имели место случаи заболеваний, передаваемых половым путем: хламидиоз (46%), гонорея (30%), герпес 2-го типа (54%).

В 62% случаев родоразрешение произошло естественным путем. Плановое кесарево сечение выполнено 38% пациенток. Общая кровопотеря при операции кесарева сечения составила в основной группе  $1031,8 \pm 61$  мл, в группе сравнения –  $1141,1 \pm 43$  мл ( $p > 0,05$ ). Послеродовое кровотечение зафиксировано у 54 и 45% пациенток первой группы и группы сравнения соответственно.

## Заключение

Результаты исследования подтвердили клиническую эффективность и безопасность препаратов железа [III] гидроксида олигоизомальтозата и железа [III] карбоксимальтозата при послеродовой среднетяжелой ЖДА. Показано, что на третьи сутки от начала лечения на фоне применения препарата железа [III] гидроксида олигоизомальтозата заметно (на 2,8–18%) повышаются гематологические показатели. Эффективность данного препарата превышает таковую общепринятой терапии даже при повышенном уровне гепсидина до начала лечения. Гепсидин существенно влияет на обмен железа в организме. Это необходимо учитывать при ведении больных с недавно перенесенными воспалительными заболеваниями, хроническими инфекциями и вирусоносительством. Патологически высокий уровень гепсидина способен значительно (на 7,7–12%) снижать уровень восполнения железа в организме при парентеральном введении. ❧



## Литература

1. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later // *Blood*. 2011. Vol. 117. № 17. P. 4425–4433.
2. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B., Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism // *Cell*. 2010. Vol. 142. № 1. P. 24–38.
3. Kautz L., Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism // *Blood*. 2014. Vol. 124. № 4. P. 479–482.
4. Young M.F., Glahn R.P., Ariza-Nieto M. et al. Serum hepcidin is significantly associated with iron absorption from food and supplemental sources in healthy young women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. № 2. P. 533–538.
5. Roe M.A., Collings R., Dainty J.R. et al. Plasma hepcidin concentrations significantly predict interindividual variation in iron absorption in healthy men // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. № 4. P. 1088–1091.
6. Prentice A.M., Doherty C.P., Abrams S.A. et al. Heparin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children // *Blood*. 2012. Vol. 119. № 8. P. 1922–1928.
7. Campostrini N., Traglia M., Martinelli N. et al. Serum levels of the hepcidin-20 isoform in a large general population: the Val Borbera study // *J. Proteomics*. 2012. Vol. 76. Spec. № 5. P. 28–35.
8. Laarakkers C.M., Wiegerinck E.T., Klaver S. et al. Improved mass spectrometry assay for plasma hepcidin: detection and characterization of a novel hepcidin isoform // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 10. P. e75518.
9. Moe M.K., Hardang I.M., Hagve T.A. Novel circulating isoforms of hepcidin // *Clin. Chem.* 2013. Vol. 59. № 9. P. 1412–1414.
10. Tomosugi N., Kawabata H., Wakatabe R. et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System // *Blood*. 2006. Vol. 108. № 4. P. 1381–1387.
11. Peters H.P., Laarakkers C.M., Swinkels D.W., Wetzels J.F. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 3. P. 848–853.
12. Peslova G., Petrak J., Kuzelova K. et al. Heparin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood // *Blood*. 2009. Vol. 113. № 24. P. 6225–6236.
13. Ikonen O., Stenman U.H., Parkkinen J. et al. Binding of hepcidin to plasma proteins // *Clin. Chem.* 2012. Vol. 58. № 7. P. 1158–1160.
14. Kemna E.H., Tjalsma H., Podust V.N., Swinkels D.W. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications // *Clin. Chem.* 2007. Vol. 53. № 4. P. 620–628.
15. Ganz T., Olbina G., Girelli D. et al. Immunoassay for human serum hepcidin // *Blood*. 2008. Vol. 112. № 10. P. 4292–4297.
16. Peters H.P., Laarakkers C.M., Pickkers P. et al. Tubular reabsorption and local production of urine hepcidin-25 // *BMC Nephrol.* 2013. Vol. 14. ID 70.
17. Ho J., Reslerova M., Gali B. et al. Urinary hepcidin-25 and risk of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. № 10. P. 2340–2346.
18. Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 40. P. 37597–37603.

### The Role of Heparin in the Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency Anemia in the Postpartum Period

P.P. Pikhut, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof., A.G. Babloyan

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Petr P. Pikhut, dr.petr.pikhut@mail.ru

**Purpose.** Evaluation of the effect of hepcidin in the treatment of iron deficiency anemia in the postpartum period.

**Material and methods.** The results of treatment of 44 patients with a diagnosis of moderate iron deficiency anemia were analyzed: in the main group (21 patients), the preparation iron [III] hydroxide oligosomaltosate was administered intravenously; in the comparison group (23 patients) – the preparation iron [III] carboxymaltose was administered (intravenously). The course of postpartum iron-deficiency anemia in studies, side effects during therapy, dynamics of hepcidin, indicators of coagulogram, clinical and biochemical blood tests before and after the start of treatment in the early postpartum period were investigated and compared.

**Results.** The data obtained in the course of our study confirmed the clinical efficacy of the use of the preparation of iron [III] hydroxide oligosomaltosate and iron [III] carboxymaltosate in the treatment of moderate postpartum iron deficiency anemia. The use of iron [III] hydroxide oligosomaltosate noticeably (by 2.8–18%) improves hematological parameters as early as 3 days after the start of treatment in comparison with common therapy, even with an increased level of hepcidin before treatment.

**Conclusion.** Heparin is a factor affecting metabolism of iron in the human body, in some cases in patients with recent inflammatory diseases, chronic infections and virus carriers. A pathologically high level of free hepcidin reduces the level of iron replacement in the body by 7.7–12% after parenteral administration.

**Key words:** iron deficiency anemia, postpartum period, hepcidin, parenteral preparations of iron, iron [III] hydroxide oligosomaltosate, iron [III] carboxymaltose