

УДК 616.61 -002.3-036.12 : 612.392.45]-074(045)

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Приходько М.А., Гладилин Г.П., Сенотова М.В.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И.Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, Саратов, Россия, e-mail: meduniv@sgmu.ru

Проведено исследование показателей эритропоэза, феррокинетики и уровня гепсидина у 60 больных хроническим пиелонефритом в фазах обострения заболевания и ремиссии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Установлено, что в период обострения заболевания имеются нарушения эритропоэза и метаболизма железа, характерные для анемии хронического воспаления. Уровень гепсидина в сыворотке крови значительно повышен в период обострения хронического пиелонефрита по сравнению со здоровыми людьми.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, регуляция обмена железа, ферритин, гепсидин.

THE REGULATION OF IRON METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Prikhodko M.A., Gladilin G.P., Senotova M.V.

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia e-mail: meduniv@sgmu.ru

The study of the indexes erythropoiesis, level ferritin , hepsidin was carried out. Sixty (60) patients, who had chronic pyelonephritis in the period of the aggravation and remission, took part in this investigation. Twenty healthy people (men and women) the same age were enrolled in the control group. The received results show, that there are violations of the erythropoiesis and the metabolism of ferrum in the period aggravation od disease which are typical for anemia of the chronical inflammation. The level of hepsidin in serum was more up in the period aggravation of chronic pyelonephritis as compared with group of the healthy people.

Key words: chronic pyelonephritis, regulation of iron metabolism, ferritin, hepsidin.

Железо, являясь компонентом гемоглобина, миоглобина и ряда ферментов, участвующих в энергетическом обмене, обладает свойством усиливать образование активных форм кислорода, оказывая тем самым повреждающий эффект на ткани. В связи с этим содержание и обмен железа в организме жестко контролируется [2; 4].

За последние 5–10 лет существенно изменились представления о регуляции гомеостаза железа в связи с открытием и изучением новых белковых молекул, участвующих в процессах абсорбции железа энтероцитами кишечника, его хранении и реутилизации. Основными в настоящее время можно считать гепсидин, ферритин, трансферрин и трансферриновый рецептор. Всего описано около 20 белковых регуляторов гомеостаза железа [6].

Гепсидин – гормоноподобный пептид, состоящий из 25 аминокислотных остатков, синтезируемый исключительно в ткани печени, впервые был обнаружен и описан в 2001 году как антибактериальный пептид, способный повреждать мембрану бактерий. В 2001 году были опубликованы первые результаты экспериментальных исследований на мышах, показывающих, что синтез гепсидина индуцируется в условиях перегрузки железом, что и предположило его участие в регуляции метаболизма железа. Впоследствии установлено, что гепсидин, является отрицательным регулятором абсорбции железа в кишечнике и его мобилизации из депо, оказывает тем самым основной биологический эффект, направленный на снижение железа в циркуляции. Таким образом, между продукцией гепсидина и содержанием железа в организме существует обратная зависимость. Продукция пептида зависит от активности эритропоэза. Активация эритропоэза под воздействием эритропоэтина приводит к снижению синтеза гепсидина, что в свою очередь приводит к увеличению всасывания железа в кишечнике, освобождению его из депо и достаточному насыщению эритронов железом. Также известно, что синтез гепсидина может увеличиваться вне зависимости от обмена железа и активности эритропоэза, а именно под действием бактериальных липополисахаридов и провоспалительных цитокинов, тем самым создавая условия для перераспределения железа в депо из циркуляции и ограничения его доступности для микроорганизмов. Цитокиновая активация синтеза гепсидина и накопление железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах при бактериальных инфекциях может привести к развитию анемии [4; 5; 6].

Открытие гепсидина позволило установить связь между иммунными нарушениями метаболизма железа и развитием анемии хронических заболеваний, основной чертой которой является сочетание низкого уровня железа в сыворотке с повышенными запасами в клетках ретикулоэндотелиальной системы [1].

Определение уровня гепсидина в сыворотке крови стало возможным в обычной лабораторной практике лишь в последние несколько лет в связи с появлением коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа. Однако информации по результатам определения уровня гепсидина как у практически здоровых лиц, так и при различных патологических состояниях в доступной нам литературе немного.

Цель исследования

Изучение содержания уровня гепсидина в сыворотке крови у больных хроническим пиелонефритом в фазах обострения и ремиссии, уточнение его роли в регуляции обмена железа.

Материалы и методы исследования

Оценка показателей эритропоэза, определение уровня гепсидина, основных показателей феррокинетики в сыворотке крови проведены у 60 больных (19 мужчин и 41 женщина) хроническим пиелонефритом (средний возраст 37,6 лет) с давностью заболевания от 1 года до 15 лет, без сопутствующей патологии со стороны других органов и систем организма. 40 пациентов (1-я группа) обследованы в фазе обострения заболевания, в первые сутки при поступлении в стационар, и 20 пациентов (2-я группа) в фазе ремиссии, в период диспансерного наблюдения в поликлинических условиях. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей (средний возраст 32,1 года). Образцы венозной крови получали из локтевой вены при помощи вакуумных систем для взятия крови, в утренние часы, после 12-часового голодания.

Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе KX-21N (SYSMEX, Япония) с определением гемоглобина (HGB), эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC) и эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC, RDW). На биохимическом полуавтоматическом анализаторе CLIMA MC-15 (PAL, Испания), используя диагностические наборы производства ЗАО «Диакон-ДС», определяли: уровень сывороточного железа (ЖС), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) и содержание С-реактивного белка (СРБ). Показатель насыщения трансферрина железом (НТЖ) вычисляли по соотношению ЖС и ОЖСС, выраженному в %. На автоматическом ИФА-анализаторе Alisei Q.S. (SEAC, Италия) методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровень гепсидина (тест-система производства ЗАО «БиоХимМак»), ферритина (СФ), эритропоэтина (ЭПО), ИЛ-6, α -ФНО (тест-системы производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» и ООО «Компания Алкор Био»).

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программы Statistika 6.0. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента, при этом достоверной считалась разница при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе гематологических показателей у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения заболевания (1-я группа) выявлено снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, среднего содержания (MCH) и средней концентрации (MCHC) гемоглобина в эритроците в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Средний объем эритроцита (MCV) повышен ($p < 0,05$). В фазе ремиссии (2-я группа) статистически значимых различий гематологических показателей в сравнении со здоровыми не наблюдалось.

Уровень сывороточного железа и ОЖСС снижены, а показатель насыщения трансферрина железом, наоборот, повышен у больных в период обострения заболевания в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$). Аналогичных изменений биохимических маркеров метаболизма железа в период ремиссии не обнаружено.

Обострение хронического пиелонефрита сопровождается повышением уровня лейкоцитов, ферритина (в среднем в 6 раз), СРБ (в среднем в 10 раз) и провоспалительных цитокинов (в среднем в 20 раз) по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). В фазе ремиссии содержание острофазных белков остается нормальным. Однако уровень основных провоспалительных агентов – ИЛ-6, α -ФНО в фазе ремиссии хронического пиелонефрита оказался повышенным по сравнению со здоровыми ($p<0,05$), хотя и незначительно, что, по нашему мнению, указывает на наличие персистирующей инфекции при данном заболевании.

Как в период обострения, так и в фазе ремиссии хронического пиелонефрита наблюдается снижение эндогенного эритропоэтина в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

При изучении концентрации гепсидина нами выявлено повышение уровня пептида в сыворотке крови у больных в фазе обострения (1-я группа) по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Концентрация гепсидина находилась в пределах от 68 до 500 пг/мл и в среднем при обострении хронического пиелонефрита составила $359,6\pm 151,4$ пг/мл. В контрольной группе содержание гепсидина колебалось от 12 до 294 пг/мл, и в среднем концентрация гепсидина у здоровых составила $109,0\pm 75,4$ (у женщин – 56,8 пг/мл, у мужчин – 162,5 пг/мл). При обследовании 2-й группы пациентов (фаза ремиссии хронического пиелонефрита) концентрация гепсидина в среднем составила $136,6\pm 109,9$ пг/мл, что не отличалось от группы сравнения.

Все полученные результаты исследований отражены в таблице.

Таблица 1 – Показатели эритропоза, феррокинетики и уровня гепсидина у больных хроническим пиелонефритом в фазах обострения и ремиссии

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХП 1-я группа (n=40)	Больные с ХП 2-я группа (n=20)
HGB, г\л	$140,8\pm 15,0$	$128,5\pm 17,7^*$	$131,9\pm 16,3$
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,6\pm 0,4$	$4,3\pm 0,5^*$	$4,4\pm 0,4$
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	$5,9\pm 1,1$	$7,6\pm 2,6^*$	$6,3\pm 1,5$
MCV, fl	$83,2\pm 4,7$	$86,5\pm 6,9^*$	$82,7\pm 5,6$
MCH, pg	$30,4\pm 1,8$	$29,7\pm 3,0^*$	$29,5\pm 2,2$

МСНС, рg	36,2±1,2	34,0±2,2*	35,1±2,5
RDW, %	12,2±0,6	13,2±2,3	12,7±1,4
ЖС, мкмоль/л	18,7±5,0	17,3±8,1*	19,1±6,1
ОЖСС, мкмоль/л	57,9±6,4	52,0±13,8*	54,0±7,6
НТЖ, %	31,8±8,2	33,8±14,3*	35,7±11,6
СФ, нг/мл	27,0±10,6	179,6±206,7*	41,6±36,8
ЭПО, ммЕ/мл	13,2±4,3	7,3±2,7*	9,4±6,0*
ИЛ-6, пг/мл	0,4±1,4	21,5±41,3*	1,3±2,7*
α-ФНО, пг/мл	0,5±0,4	20,5±40,3*	1,7±4,5*
СРБ, мг/мл	1,3±1,0	14,1±13,4*	0,8±0,7
Гепсидин, пг/мл	109,0±75,4	359,6±151,4*	136,5±109,5

* различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Полученные нами результаты определения уровня гепсидина в сыворотке крови у больных хроническим пиелонефритом и у практически здоровых людей согласуются с данными литературы. Так, по результатам исследований А.А. Левиной и соавт. [2], уровень гепсидина у здоровых (как взрослых, так и детей) находится в пределах 60–80 пг/мл, а при различных воспалительных заболеваниях (независимо от этиологии заболевания) колеблется от 250 до 400 пг/мл. В работе Т. Ganz и соавт. [7] указывается, что концентрация гепсидина у здоровых варьируется от 17 до 286 пг/мл, при этом выявлены половые различия содержания пептида (у женщин 65 пг/мл, у мужчин 112 пг/мл), что сочетается с более низким содержанием ферритина у женщин по сравнению с мужчинами.

Отсутствие значимых изменений уровня гепсидина в период ремиссии заболевания подтверждает цитокиновый механизм его регуляции [6].

Анализ результатов проведенных исследований указывает на нарушение регуляции метаболизма железа у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения, что выражается снижением концентрации доступного для эритропоэза сывороточного железа, увеличением его депо (ферритина).

Уменьшение количества трансферрина в период обострения (на что косвенно указывает снижение показателя ОЖСС) и увеличение степени его насыщения железом (повышение НТЖ) также свидетельствуют о недостатке включения железа в эритроциты [3].

При обострении хронической инфекции резко увеличивается синтез цитокинов. Бактериальные липополисахариды и ИЛ-6, как основной провоспалительный агент, приводят к гиперпродукции гепсидина гепатоцитами. Гепсидин блокирует экспорт железа из макрофагов и абсорбцию его в кишечнике, что и приводит к гипоферремии. Такое

перераспределение железа неблагоприятно сказывается на жизнедеятельности микроорганизмов. Тем самым гепсидин является связующим звеном между метаболизмом железа и механизмами естественной защиты [4].

Выявленный нами при обострении хронического пиелонефрита низкий уровень эритропоэтина, на фоне воздействия α -ФНО и других цитокинов, в сочетании с существующей недостаточностью железа для синтеза гемоглобина может привести к развитию анемии [1]. У обследованных нами больных в фазе обострения заболевания наблюдаются симптомы формирования умеренно выраженной гипохромной анемии.

Полученные в ходе исследования данные позволяют впервые установить важную роль гепсидина в регуляции метаболизма железа у больных хроническим пиелонефритом, что является основанием для изучения новых подходов к диагностике анемий при хронических заболеваниях.

Выводы

1. При хроническом пиелонефрите в период обострения заболевания наблюдается нарушение регуляции метаболизма железа.
2. Фаза обострения хронического пиелонефрита сопровождается значительным повышением уровня гепсидина в сыворотке крови.

Список литературы

1. Анемия хронических заболеваний / Л. Козловская [и др.] // Врач. – 2006. – № 6. – С. 17–20.
2. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А.А. Левина [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 1. – С. 67–74.
3. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков : учеб. пособие. – М. : кафедра КДЛ РМАПО, 2002. – 67 с.
4. Кунцевич Н.В. Гепсидин – гормон, регулирующий обмен железа / Н.В. Кунцевич, О.П. Шевченко // Лаборатория. – 2010. – № 3. – С. 8–10.
5. Маянский Н.А. Гепсидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер / Н.А. Маянский, Е.Л. Семикина // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 18–23.
6. Цветаева Н.В. Основы регуляции обмена железа / Н.В. Цветаева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исслед. и клиническая практика. – 2010. – Т. 3. – № 3. – С. 278–283.
7. Ganz T. Immunoassay for human serum hepcidin / T. Ganz, G.Olbing, D.Girelli / Blood. – 2008. – V. 112. – P. 4292–4297.

Рецензенты:

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГУ «Саратовский НИИ травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов.

Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии лечебного факультета Саратовского ГМУ им. Разумовского, г. Саратов.

Работа получена 20.09.2011