

Макарова Е.Л.², Терехина Н.А.¹

DOI 10.25694/URMJ.2020.05.30

Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных при экстрагенитальной патологии

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г.Пермь, ² АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения», г.Пермь

Makarova E.L., Terekhina N.A.

Indicators of iron exchange in serum of blood of pregnant women with extragenital pathology

Резюме

Обоснование: Распространенность нарушений обмена железа в организме беременных остается по-прежнему высокой 60-85%. Дисбаланс железа часто является коморбидной патологией с ожирением, заболеваниями мочевыводящих путей.

Цель исследования. Изучить влияние анемии, ожирения, пиелонефрита на показатели обмена железа в сыворотке крови беременных.

Материалы и методы. В сыворотке крови 216 женщин репродуктивного возраста изучены следующие показатели обмена железа: трансферрин, растворимый рецептор трансферрина, ферритин, гемоглобин, железо. Все обследованные женщины были разделены на группы: здоровые небеременные, здоровые беременные, беременные с пиелонефритом, беременные с железодефицитной анемией, беременные с ожирением.

Результаты. При железодефицитной анемии достоверно повышено содержание растворимого рецептора трансферрина и снижено содержание ферритина. При ожирении у беременных содержание гемоглобина находится в обратной корреляции с ферритином и сывороточным железом, что объясняется функциональным дефицитом железа при хроническом асептическом воспалении. При пиелонефрите у беременных формируется анемия хронического инфекционного заболевания, при котором содержание растворимых рецепторов трансферрина в норме, содержание ферритина повышено, снижена концентрация трансферрина. При железодефицитной анемии в крови беременных сывороточное железо, ферритин достоверно снижались, находясь в обратной корреляционной зависимости с растворимым рецептором трансферрина.

Выводы: При экстрагенитальной патологии в сыворотке крови беременных изменяется содержание показателей обмена железа. При ожирении у беременных содержание гемоглобина находится в обратной корреляции с ферритином и сывороточным железом. При пиелонефрите беременных формируется анемия хронического инфекционного заболевания с повышением ферритина и снижением трансферрина. Для дифференциальной диагностики железодефицита рекомендуется определение ферритина и растворимого рецептора трансферрина

Ключевые слова: беременность, анемия, пиелонефрит, ожирение, железо, трансферрин, ферритин, растворимый рецептор трансферрина

Для цитирования: Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных при экстрагенитальной патологии, Уральский медицинский журнал, №05 (188) 2020, с. 146 - 151, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.30

Summary

Background: The prevalence of iron metabolism disorders in pregnant women at the present stage remains as high as 60-85%. Iron imbalance is often a comorbid pathology with obesity, diseases of the urinary tract. The pathogenesis and kinetics of iron are different for each nosology, which requires a reasonable approach to diagnosis and treatment.

Aim: Study the effect of anemia, obesity, pyelonephritis on iron metabolism in pregnant women.

Materials and methods: The following indicators of iron metabolism were studied in the blood serum of 216 women of reproductive age: transferrin, soluble transferrin receptor, ferritin, hemoglobin, iron. All examined women were divided

into groups: healthy non-pregnant, healthy pregnant, pregnant with pyelonephritis, pregnant with iron deficiency anemia, pregnant with obesity.

Results: With iron deficiency anemia, the content of the soluble transferrin receptor is significantly increased and the content of ferritin is reduced, which indicates true iron deficiency. With obesity in pregnant women, the hemoglobin content is inversely correlated with ferritin and serum iron, which is explained by functional iron deficiency in chronic aseptic inflammation. With pregnant pyelonephritis, anemia of a chronic infectious disease is formed, in which the content of soluble transferrin receptors is normal, the content of ferritin is increased, but the concentration of transferrin is reduced. With iron deficiency anemia in the blood of pregnant women, serum iron and ferritin significantly decreased, being inversely correlated with a soluble transferrin receptor.

Conclusions: With extragenital pathology in the blood serum of pregnant women, the content of iron metabolism changes. With obesity in pregnant women, the hemoglobin content is inversely correlated with ferritin and serum iron. With pregnant pyelonephritis, anemia of a chronic infectious disease is formed with an increase in ferritin and a decrease in transferrin. For differential diagnosis of iron deficiency, the determination of ferritin and a soluble transferrin receptor is recommended

Keywords: pregnancy, anemia, pyelonephritis, obesity, iron, transferrin, ferritin, soluble transferrin receptor

For citation: Makarova E.L., Terekhina N.A., Indicators of iron exchange in serum of blood of pregnant women with extragenital pathology, Ural Medical Journal, No. 05 (188) 2020, p. 146 - 151, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.30

Введение

Нестабильность социально-экономической ситуации и ухудшение экологической обстановки в России, изменение образа жизни населения приводит к снижению индекса здоровья в популяции, очередному демографическому дисбалансу, росту коморбидной патологии. По отчетной статистике Минздрава России [1], происходит ухудшение здоровья женщин репродуктивного возраста. На сегодняшний день, беременность протекает на фоне одного или нескольких экстрагенитальных заболеваний, которые объединены тем, что не связаны с гинекологической сферой и не являются акушерскими осложнениями. Заболевания могут быть острыми и хроническими, с поражением различных систем и органов, зачастую становясь причиной неразвивающейся беременности, невынашивания, родового излития околоплодных вод, оперативного родоразрешения и многих других гестационных и перинатальных проблем. Наиболее встречаемые среди них, как в России, так и в Пермском крае, железодефицитная анемия (ЖДА), ожирение, заболевания мочевыделительной системы [2].

В гестационном периоде во второй половине беременности формируется гемодилюция, поскольку объем плазмы увеличивается примерно на 1000-1250 мл, а объем эритроцитов только на 300 мл. Происходит разведение плазмой клеток крови, что является физиологическим приспособительным механизмом при гестации. Содержание гемоглобина снижается до 110-106 г/л, клинических проявлений анемии нет. Истинный железодефицит встречается в популяции беременных в 60-85% случаев, оказывает неблагоприятное влияние на гестационный процесс, роды, и как следствие, состояние здоровья плода и новорожденного [3]. Данное состояние требует обязательной феррокоррекции.

Частота пиелонефрита среди беременных составляет от 8 до 17% [4]. Заболевания мочевыводящей системы прочно занимают третье место в структуре экстрагенитальной патологии, после анемии и ожирения. Пиело-

нефрит сочетается с анемией в 11-30 % случаев [2,4]. При инфекции в почках железодефицитный эритропоэз возникает из-за нарушенной мобилизации запасов железа из депо. Железо поступает в организм, но утрачивает биодоступность в связи с тем, что высвобождающиеся провоспалительные цитокины способны дополнительно ингибировать эритропоэз [5]. Формируется анемия хронического инфекционного заболевания. Назначение препаратов железа при такой анемии противопоказано, так как железо стимулирует жизнедеятельность бактерий, тем самым, вызывая острый или обостряя уже имеющийся инфекционный процесс в почках [6].

Железодефицит может являться коморбидным состоянием ожирения при беременности. Существует патогенетическая связь между ЖДА и системным воспалением, ассоциированным с ожирением [7]. Несмотря на имеющиеся данные о связи ожирения с системным воспалением и дисбалансом железа в организме необходимы дальнейшие исследования ферростатуса у больных с ожирением для решения вопроса о целесообразности и способах коррекции нарушений метаболизма железа.

Уменьшение популяции здоровых беременных, рост числа лиц с нарушением обмена веществ, заболеваниями крови, мочевыводящих путей мотивирует на изучение минерального обмена при беременности в сочетании с коморбидной экстрагенитальной патологией.

Целью исследования явилось изучение влияния анемии, ожирения, пиелонефрита на показатели обмена железа в сыворотке крови беременных.

Материалы и методы

Научное исследование проводилась на кафедрах биохимии, акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского Университета им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России. Проведено проспективное когортное контролируемое исследование. В исследование включены 216 женщин репродуктивного

возраста, постоянно проживающих в г. Перми. Для решения поставленных задач обследована когорта небеременных женщин молодого фертильного возраста - 33 человека (контроль), когорта беременных женщин в сроке 30-32 недели - 154 человека. Все группы были сопоставимы по возрасту (табл.1). В зависимости от наличия экстрагенитальной патологии все беременные были разделены на 4 группы: группа А (n=34) – здоровые беременные (группа сравнения). Критериями исключения в этой группе явились: индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², клинически и биохимически подтвержденная железодефицитная анемия, пиелонефрит (острый или хронический). Группа В (n=62) - беременные женщины с диагностированным пиелонефритом. В группу С (n=27) вошли беременные женщины с железодефицитной анемией. Группу D (n=31) составили беременные женщины с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ более 25,0 кг/м²). Клиническое обследование всех женщин проводилось в соответствии с Приказом №572н Министерства здравоохранения России [8], включало сбор жалоб и их детализацию, выяснение гинекологического, акушерского, соматического анамнеза, проведение физического осмотра. Лабораторные исследования пред-

усматривали выполнение клинических анализов крови и мочи, включая анализ мочи по Нечипоренко и посев мочи. Степень бактериурии и вид бактерий определяли посевом и подсчетом колоний на плотной среде в чашках Петри. Критериями включения для группы С, считали содержание гемоглобина менее 105 г/л, наличие клинических проявлений железодефицита. Инструментальные исследования включали в себя ультразвуковую диагностику почек. Определение содержания железа сыворотки крови проводили феррозиновым методом с использованием диагностических наборов на автоматическом анализаторе KONELAB-60, трансферрина на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 «Униплан», ферритина на автоматическом ИФА-анализаторе «SEAC» методом твердофазного иммуноферментного анализа, содержание растворимых рецепторов трансферрина (рРТф) проводили с помощью иммуноферментной тест-системы.

Выборочные параметры, приводимые в тексте, таблице, диаграммах имеют следующие обозначения: n – количество анализируемой группы; Me – медиана, 25 пц; 75 пц – межквартильный размах; М – среднее; S – стандартное (среднеквадратичное) отклонение. Исследо-

Таблица 1. Содержание сывороточного железа (мкмоль/л), гемоглобина (г/л) в сыворотке крови беременных

Группа	Возраст, лет (M±s)	Гемоглобин, г/л (M±s)	Сывороточное железо, мкмоль/л (M±s)
Группа К- контроль (n=33), здоровые небеременные	19,6±2,3	123,6±7,6	22,0 ± 2,4
Группа А (n=34), здоровые беременные	22,7±0,16	114,5±8,3	21,5 ± 3,2
Группа В (n=62), беременные с пиелонефритом	24,9± 0,33	104,9±8,6	29,9 ± 2,8
Группа С (n=27), беременные с ЖДА	25,1±0,63	92,2±6,8*	10,8 ± 1,1*
Группа D (n=31), беременные с ожирением	26,7± 0,64	100,5±11,2	10,3 ± 2,6**

Примечание: Надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с группой контроля * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

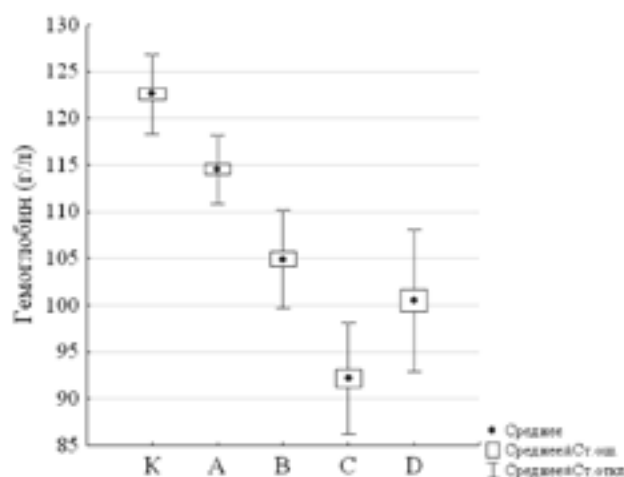


Рисунок 1 Содержание гемоглобина (г/л) в сыворотке крови беременных в группах. К-контроль, А- здоровые беременные; В-беременные с пиелонефритом; С- беременные с железодефицитной анемией, D-беременные с ожирением.

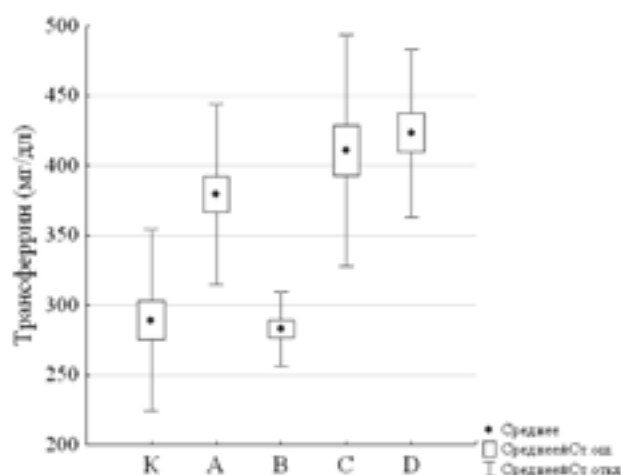


Рисунок 2. Содержание трансферрина в сыворотке крови беременных, (мг/дл). К-контроль (небеременные), А- здоровые беременные; В-беременные с пиелонефритом; С- беременные с железодефицитной анемией, D-беременные с ожирением

вание одобрено решением этического комитета Пермского государственного медицинского университета №2 от 27.02.2017. Получено информированное согласие каждой женщины, участвующей в исследовании.

Результаты и обсуждение

Содержание гемоглобина в сыворотке крови беременных с экстрагенитальной патологией оказалось сниженным, статистически значимых различий не выявлено (рис.1).

Содержание сывороточного железа в группе женщин с ЖДА было ниже нормы - $10,8 \pm 1,1$ мкмоль/л, при среднем уровне гемоглобина $92,2 \pm 6,8$ г/л (табл.1). Содержание железа в сыворотке крови женщин с ожирением оказалось низким $10,3 \pm 0,61$ мкмоль/л, при среднем уровне гемоглобина $100,5 \pm 11,2$ г/л. При пиелонефрите у беременных в сыворотке крови выявлено высокое содержание сывороточного железа $29,9 \pm 0,34$ мкмоль, при низком содержании гемоглобина у этих женщин $104,9 \pm 8,6$ г/л. Необходимо отметить, что уровень железа в сыворотке крови низкочувствительный и неспецифичный признак ЖДА, зависит от суточных биоритмов, приема пищи и некоторых других факторов [9].

Железо требуется для биосинтеза гема при эритропоэзе. Приблизительно 1-2 мг железа абсорбируется из двенадцатиперстной кишки в день, но до 80% железа используется повторно [10]. Это минеральное вещество является важным участником многих метаболических реакций в организме. Исключительная роль железа определяется уникальными биологическими функциями белков, в составе которых оно находится. Железо является составной частью многих ферментов: цитохромов, пероксидазы, каталазы и других [11].

Содержание трансферрина в сыворотке крови здоровых беременных оказалось выше, чем в группе контроля (рис.2). Из-за положительного влияния эстрогенов на синтез трансферрина, его концентрация растет с увеличением срока беременности, достигая максимума на 30-34

неделе [10]. В сыворотке крови беременных с пиелонефритом содержание антиоксиданта трансферрина установлено значительно ниже, чем у здоровых беременных ($286,0 \pm 48,3$). Трансферрин является негативным белком острой фазы воспаления, антиоксидантом, его концентрация при пиелонефрите снижается [12,13].

При сочетании гестационного процесса с ожирением содержание трансферрина в сыворотке крови возрастало, превышая содержание этого показателя в сравнении со здоровыми женщинами (рис.2). Биологическая функция трансферрина заключается в его способности легко образовывать диссоциирующие комплексы с железом, что обеспечивает создание нетоксичного пула железа в кровотоке, который легко доступен и позволяет распределять и запасать железо в организме [14]. Таким образом, можно предположить, что повышенное содержание железа в сыворотке беременных с ожирением нивелируется захватом его транспортным белком, для предотвращения развития перекисного окисления липидов. При ЖДА содержание трансферрина в сыворотке крови повышалось ($418,2 \pm 32,4$), что характерно для высокого захвата железа при поступлении его энтеральным путем.

Параметр, который активно стали использовать для дифференциальной диагностики анемий – это определение концентрации растворимых рецепторов трансферрина [12,13,14]. Железо трансферрина прочно связано и не входит в клетку пассивно. Поэтому необходимы специфические механизмы для поступления комплекса «железо-трансферрин» в клетку. Для приобретения новых молекул железа клетки используют трансферриновый рецептор. Трансферриновые рецепторы представляют места входа железа в клетку. Уровень трансферринового рецептора отражает потребность клетки в поглощении железа [15]. Трансферриновый рецептор экспрессируется на всех клетках, нуждающихся в железе, за исключением высокодифференцированных. Наблюдается повышенный синтез этого рецептора эритроидными

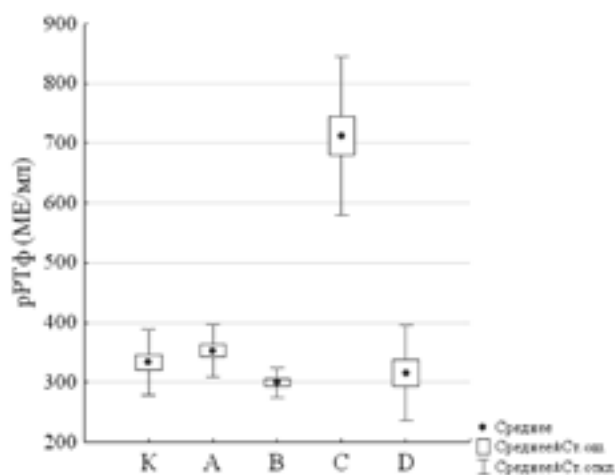


Рисунок 3 Содержание растворимого рецептора трансферрина (pRTф) в сыворотке крови беременных, ME/мл. К-контроль (небеременные), А- здоровые беременные; В-беременные с железодефицитной анемией; С- беременные с пиелонефритом, D-беременные с ожирением

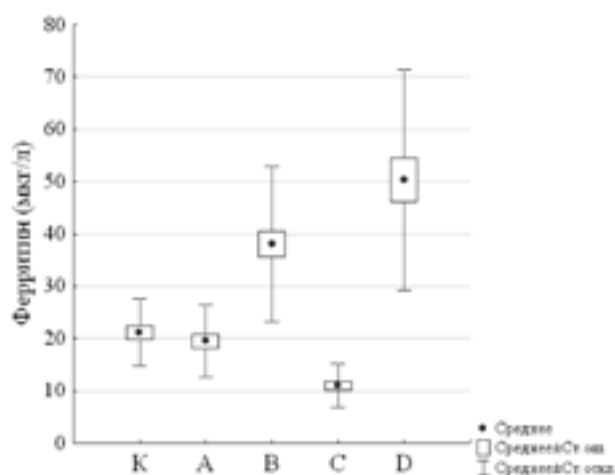


Рисунок 4. Содержание ферритина (мкг/л) в сыворотке крови беременных в группах. Группы: К-контроль (небеременные), А- здоровые беременные; В-беременные с железодефицитной анемией; С- беременные с пиелонефритом, D-беременные с ожирением

клетками в условиях повышенного эритропоэза, а также во время уменьшенного снабжения железом костного мозга. Рецептор трансферрина, циркулирующий в крови, может рассматриваться как маркер адекватности снабжения железом костного мозга.

При сочетании беременности с ЖДА содержание pRTф было выше в 2 раза (712,6±65,7) по сравнению со здоровыми небеременными и беременными женщинами (рис.3). В остальных группах с экстрагенитальной патологией статистических изменений показателя pRTф не выявлено. Растворимый рецептор трансферрина является чувствительным индикатором дефицита железа независимо от наличия инфекции или воспаления, пола, возраста и беременности [12,14]. В группе С выявлена обратная корреляционная связь содержания pRTф и содержания гемоглобина в сыворотке крови (рис.3).

О запасах железа судят по уровню белка, связыва-

ющего атомы железа в сыворотке крови – ферритина, он хранится в макрофагах и гепатоцитах. Известно, что ферритин оказывается неинформативным с возникновением гемодилуции при беременности [5]. Этот показатель является белком острой фазы воспаления, его уровень увеличивается независимо от уровня железа в организме при лихорадке, остром и хроническом воспалении, а также при острых и хронических болезнях печени. Обсуждается степень важности показателя сывороточного ферритина при нормальной беременности, так как он часто не соответствует степени анемии и подвергается влиянию субклинически протекающих инфекций. При определении содержания ферритина в группе женщин с пиелонефритом он оказался статистически значимо выше, чем у здоровых беременных (45,4±0,39), но еще выше этот показатель был в группе беременных с ожирением (53,8±0,64) (рис.4). Системный гомеостаз железа поддерживается гормоноподобным механизмом отрица-

тельной обратной связи с помощью гормона гепсидина (печеночный бактерицидный белок).

Гепсидин оказывает свои регуляторные функции на гомеостаз железа через связь с ферропортином, блокируя экспорт клеточного железа, что вызывает снижение содержания железа в сыворотке [11]. Помимо печени, гепсидин продуцируется жировой тканью, макрофагами, поджелудочной железой. Выделение гепсидина стимулируется гипоксией, провоспалительными цитокинами, адипокинами. При ожирении нарушен баланс адипокинов [16]. Экспрессия гепсидина усиливается при хроническом воспалении, которое всегда присутствует при ожирении, что приводит к удержанию железа в макрофагах и снижению поглощения железа в энтероцитах, что наблюдается при анемиях хронического заболевания. Этим объясняется железодефицит у женщин с ожирением при высоком уровне ферритина. Таким образом, воспаление, связанное с ожирением лежит в основе недостаточного дуоденального поглощения железа.

Заключение

При экстрагенитальной патологии в сыворотке крови беременных изменяется содержание показателей обмена железа. При ожирении у беременных содержание гемоглобина находится в обратной корреляции с ферритином и сывороточным железом. При пиелонефрите беременных формируется анемия хронического инфекционного заболевания с повышением ферритина и снижением трансферрина. Для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии рекомендуется определение ферритина и растворимого рецептора трансферрина. ■

Макарова Елена Леонидовна, к.м.н. АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения», **Терехина Наталья Александровна**, д.м.н., профессор, зав. каф. биохимии ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. Автор, ответственный за переписку: Макарова Е. Л., Россия, 614095, г.Пермь, проспект Декабристов, д.2 e-mail: makarova_803@mail.ru

Литература:

1. Виноградова М.А. Анемия у женщин репродуктивного возраста: диагностика и коррекция железодефицита. *Акушерство и гинекология*. 2019; 6:140-145.
2. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х. 2013; 896с.
3. Репина М.А. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагностика и лечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59(2):3.
4. Апресян, С. В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. ГЭОТАР-Медиа. 2015; 538 с.
5. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8(4): 355–361.
6. Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В., Корнилов А.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний мочевыводящих путей. Курск: Конспект практическому врачу. 2012; 142с.
7. Lecube A., Carrera A., Losada E. et al. Iron deficiency in obese postmenopausal women. *Obesity*. 2006; 14: 1724-1730.
8. Приказ МЗ РФ от «01» ноября 2012 г. №572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
9. Milman N., Bergholt T., Byg K.E. et al. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. *Acta obstet gynecol Scand* 2009; 78:749-757.
10. Reveiz L., Gyte G.M., Cuervo L.G., Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database syst. rev.* 2011; 4(10):94.
11. Hare D.J. Hepcidin: a real-time biomarker of iron need. *Metallomics*. 2017; 9(6): 606-18.
12. Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М. Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных с анемиями. *Медицинский алфавит*. 2013; 2 (11):58-59.
13. Терехина Н.А., Падруль М.М., Макарова Е.Л. Влияние бактериофага на содержание железа и меди в сыворотке крови беременных с пиелонефритом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 6: 23-33.
14. Punnonen K., Irjala K. & Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 2009; 89:1052-57.
15. M. Næss-Andresen, Å.Eggemoen Serum Ferritin, Soluble Transferrin Receptor, and Total Body Iron for the Detection of Iron Deficiency in Early Pregnancy: A Multiethnic Population-Based Study With Low Use of Iron Supplements. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109 (3): 566-575.
16. Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М. Дисбаланс адипокинов в крови беременных при ожирении. *Пермский медицинский журнал*. 2016; 33(5): 38-42.