

УДК [618.14-006-06:616-005.1]:[616-008.9:546.72]-055.2-053.81/.85-07(045).

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТЕЛА МАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Ендина А.В., Гладилин Г.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: endinaalina@rambler.ru

Железодефицитная анемия (ЖДА) до настоящего времени представляет собой одну из наиболее серьезных медицинских проблем в связи с ее широкой распространенностью и поражением многих органов и систем. Основную группу риска развития сидеропении составляют девушки и женщины репродуктивного возраста. Связано это с тем, что наряду с такими распространенными причинами развития ЖДА, как различные поражения желудочно-кишечного тракта, одинаково часто встречающиеся как у мужчин, так и у женщин, существует целый ряд физиологических и патологических состояний, приводящих к кровопотери и дефициту железа, характерных только для женского организма. Спектр таких заболеваний достаточно широк. Это и миома матки, и эндометриоз, и различные виды гиперплазии эндометрия. Поддержание правильного баланса железа – необходимый фактор обеспечения гомеостаза организма в целом. Исследования последних лет показали, что ключевую роль в регуляции обмена железа играет гормоноподобный пептид гепсидин. Гепсидин угнетает всасывание железа в кишечнике, замедляет мобилизацию железа из депо и способствует его накоплению в макрофагах. В связи с этим намечен ряд направлений, которые позволяют применять достижения в изучении гепсидина в практической медицине. Хорошую перспективу имеет использование гепсидина в качестве лабораторного критерия для диагностики явных и скрытых железодефицитных состояний, в том числе у женщин репродуктивного возраста с различной патологией эндо- и миометрия, осложненной кровотечением.

Ключевые слова: лейомиома матки, аденомиоз, обмен железа, анемия, гепсидин

REGULATION OF IRON METABOLISM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH UTERINE BENIGN DISEASE, BLEEDING COMPLICATIONS

Endina A.V., Gladilin G.P.

Saratov State medical university of V.I. Razumovsky of the Ministry of Public Health and Social Development of Russia», Saratov, e-mail: endinaalina@rambler.ru

Iron deficiency anemia (IDA) to date is one of the most serious health problems due to its high prevalence and the defeat of many organs and systems. The main risk of developing sideropenia are girls and women of reproductive age. This is due to the fact that along with other common causes of IDA as a variety of lesions of the gastrointestinal tract, are equally common in both men and women, there are a number of physiological and pathological conditions that lead to blood loss and iron deficiency, characteristic only for the female body. The spectrum of diseases is wide enough. This uterine fibroids and endometriosis and endometrial hyperplasia in various types. Maintaining a proper balance of iron – an essential factor in ensuring homeostasis of the organism as a whole. Recent studies have shown that a key role in the regulation of iron metabolism plays a hormone-like peptide hepcidin. Hepsidin inhibits iron absorption in the intestine, slows the mobilization of iron from the depot and contribute to its accumulation in macrophages. In this regard, outlined a number of areas which allow you to apply advances in the study of hepcidin in the practice of medicine. Has a good perspective of the use of hepcidin as a laboratory test for the diagnosis of overt and latent iron deficiency, including women of reproductive age with different pathology of endo-and myometrium, complicated by bleeding.

Keywords: leiomyomas uterus, adenomyosis, iron exchange, anemia, hepcidin

Железодефицитная анемия (ЖДА) до настоящего времени представляет собой одну из наиболее серьезных медицинских проблем в связи с ее широкой распространенностью и поражением многих органов и систем [1, 2]. Основную группу риска развития сидеропении составляют девушки и женщины репродуктивного возраста, чье состояние здоровья является важнейшим индикатором благополучия цивилизованного общества [3]. По данным эпидемиологических исследований, дефицит железа приводит к увеличению заболеваемости, снижению работоспособности и наносит значимый экономический ущерб [8].

Известно, что непосредственной причиной железодефицитного состояния в орга-

низме является превышение потерь железа в сравнение с его потреблением. Связано это с тем, что наряду с такими распространенными причинами развития ЖДА, как различные поражения желудочно-кишечного тракта, одинаково часто встречающиеся как у мужчин, так и у женщин, существует целый ряд физиологических и патологических состояний, приводящих к кровопотери и дефициту железа, характерных только для женского организма. Спектр таких заболеваний достаточно широк. Это и миома матки, и эндометриоз, и различные виды гиперплазии эндометрия. Все вышесказанное свидетельствует о том, что проблема ЖДА и ее диагностика является актуальной для современной гинекологии [7].

Железо является необходимым элементом для всех живых организмов, поскольку входит в функциональные группы белков, транспортирующих кислород, и ферментов, катализирующих реакции генерации энергии и метаболических процессов. В то же время избыток свободного железа ведет к локальному повреждению тканей за счет усиления активности образования свободных радикалов. Поэтому безопасный диапазон содержания железа в организме достаточно узок и строго контролируется [5].

Поддержание правильного баланса железа – необходимый фактор обеспечения гомеостаза организма в целом. Исследования последних лет показали, что ключевую роль в регуляции обмена железа играет гормоноподобный пептид гепсидин. Он продуцируется в основном клетками печени, его экспрессия зависит от эритропоэтической активности, количества железа в циркуляции и основных депо (в печени и макрофагах). Основные биологические эффекты гепсидина нацелены на перераспределение железа в пользу депо и вывод его из циркуляции. Гепсидин угнетает всасывание железа в кишечнике, замедляет мобилизацию железа из депо и способствует его накоплению в макрофагах. В связи с этим намечен ряд направлений, которые позволяют применять достижения в изучении гепсидина в практической медицине [6]. Хорошую перспективу имеет использование гепсидина в качестве лабораторного критерия для диагностики явных и скрытых железодефицитных состояний, в том числе у женщин репродуктивного возраста с различной патологией эндо- и миометрия, осложненной кровотечением.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания гепсидина в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста с различной патологией эндо- и миометрия, осложненной кровотечением, и уточнение его роли в развитии ЖДА при данной патологии.

Материалы и методы исследования

Оценка гематологических показателей и определение уровня гепсидина в сыворотке крови проведены у 91 пациентки в возрасте от 30 до 45 лет с лейомиомой матки, аденомиозом и гиперпластическим процессом эндометрия, осложненные кровотечением, поступившей в гинекологическое отделение стационара. Группы обследуемых формировались в зависимости от уровня гемоглобина, ферритина и железа сыворотки крови (ЖС) и по клиническому диагнозу. Из них 32 пациентки – это женщины с лейомиомой матки без сопутствующей гинекологической патологии, средний возраст которых составил 42 (4) года. Среди данной категории больных было выделено 2-е подгруппы с учетом уровня гемоглобина крови: I.1 подгруппа – 15 женщин с уровнем гемоглобина от 100 до 125 г/л; I.2 подгруппа – 17 женщин с уровнем

гемоглобина от 80 до 100 г/л. Вторую группу составили 33 человека – пациентки с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом, средний возраст которых 40,1 (4) лет. Среди них – II.1 подгруппа 18 женщин с содержанием гемоглобина от 100 до 125 г/л, II.2 подгруппа – 15 пациенток с уровнем гемоглобина от 80 до 100 г/л. В третью группу вошли 26 женщин с гиперпластическим процессом эндометрия, средний возраст которых составил 38,7 (4,5) лет. Из них III.1 подгруппа – 15 пациенток с показателями гемоглобина от 100 до 125 г/л; III.2 подгруппа – 11 пациенток с уровнем гемоглобина от 80 до 100 г/л. Критериями включения в группу явились: возраст пациенток от 30 до 45 лет; наличие диагноза «лейомиома матки», «аденомиоз», «гиперпластический процесс эндометрия»; наличие информированного согласия обследуемых женщин. Критериями исключения явились лица с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, с обострением сопутствующей соматической патологии, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, тяжелыми иммунодефицитами. Контрольную группу составили 25 практически здоровых женщин аналогичного возраста, при обследовании которых не было выявлено патологии органов малого таза и без выраженной сопутствующей патологии, с нормальным уровнем гемоглобина.

Диагноз был верифицирован с учетом клинической картины, результатов ультразвукового исследования органов малого таза, данных постоперационного цитологического и гистологического исследования. Для оценки феррокинетики у женщин были выполнены общий анализ крови, исследование общего железа сыворотки, общей железосвязывающей способности сыворотки, определение ферритина и гепсидина сыворотки крови. Определение С-реактивного белка для исключения воспалительного процесса.

Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе KX-21N (SYSMEX, Япония) с определением гемоглобина (HGB), эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC) и эритроцитарных индексов: среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW). На биохимическом полуавтоматическом анализаторе CLIMA MC-15 (PAL, Испания) определяли уровень сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки колориметрическим методом (без депротеинизации) с использованием наборов FS «ДДС» (Германия), содержание С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом. Уровень сывороточного ферритина определялся на автоматическом ИФА-анализаторе Alisei Q. S. (SEAC, Италия) методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя стандартизированные наборы производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» и ООО «Компания Алкор Био». Для определения гепсидина в сыворотке крови использовали специальный набор без экстракции (Hepsidin-25 human), разработанный группой компаний «ВСМ», США, Cat. No. S-1337, для анализа образцов человеческой или крысиной сыворотки.

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программы Statistika 6.0. Показатели с нормальным распределением описывались при помощи среднего (M) и стандартного отклонения (CO). Ассиметрично

распределенные вариационные ряды описывали при помощи медианы (Me) и интерквартильной широты (интервал значений между 25-м и 75-м процентилем распределения). При анализе непрерывных данных двух независимых выборок использовался t-критерий Стьюдента либо его непараметрический аналог U-критерий Манна–Уитни [4]. Различие считалось достоверным при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты измерений гематологических показателей и биохимических маркеров обмена железа у женщин репродуктивного возраста с патологией эндометрия в сравнении с контрольной группой отражены в таблице.

Показатели гепсидина и феррокинетики у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки, аденомиозом и гиперпластическим процессом эндометрия осложненные кровотечением

Показатели	Контрольная группа (n = 25)	I группа больные с лейомиомой матки (n = 32)		II группа больные с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом (n = 33)		III группа больные с гиперплазией эндометрия (n = 26)	
		I.1 100 ≤ Hb ≤ 125 (n = 15)	I.2 80 ≤ Hb ≤ 100 (n = 17)	II.1 100 ≤ Hb ≤ 125 (n = 18)	II.2 80 ≤ Hb ≤ 100 (n = 15)	III.1 100 ≤ Hb ≤ 125 (n = 15)	III.2 80 ≤ Hb ≤ 100 (n = 11)
HGB, г/л	130 (5,98)	119 (5,6)	101 (6,5)	117 (5,08)	100 (23,5)	122 (6,6)	97 (9,41)
RBC, 10 ⁹ /мл	4,48 (0,33)	4,25 (0,3)*	3,74 (0,2)*	4 (0,28)*	3,97 (0,34)*	4,25 (0,28)*	4,1 (0,26)*
MCV, фл	88,8 (4,27)	86,54 (6,9)	84,4 (6)*	86,26 (6)	79,3 (3,21)*	88,4 (3,12)	81,14 (7,7)*
MCH, pg	29,85 (1,52)	27,8 (3,04)	26,4 (2,7)*	26,9 (4,04)*	24,9 (2,68)*	29,37 (2,8)	25,6 (3,38)*
MCHC, pg	333,96 (7,76)	324 (13,2)**	310 (15)**	323 (20,3)**	310 (15,26)**	324 (9,2)**	315 (13,19)**
ЖС, мкм/л	23,09 (2,67)	18,15 (3,57)*****	16,7 (2,52)*****	13,99 (2,55)*****	12,59 (1,99)*****	19,25 (2,67)*****	16,34 (2,91)*****
ОЖСС, мкм/мл	65,52 (7,07)	73,8 (8,7)*****	77,7 (6,3)*****	78,4 (3,95)*****	80,37 (5,95)*****	68,8 (4,54)*****	73,61 (5,68)*****
Ферритин, нг/мл	86,81 (5,05)	62,88 (11,61)*****	50,82 (17,98)***	24,45 (8,28)*****	19,77 (8,14)*****	44,16 (9,61)*****	26,88 (12,36)*****
Гепсидин, нг/мл	114,41 (72,1;116,27)	74,86 (42;88,73)*****	51,46 (31,2; 67)*****	33,12 (22,71;40)*****	25,33 (16,2;1)*****	60,15 (41,2;71)*****	32,33 (17,2;40,1)*****
СРБ	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); ** – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,01$); *** – различия достоверны между I.2, II.2 и III.2 подгруппой ($p \leq 0,01$); **** – различия достоверны между I.1, II.1 и III.1 подгруппой ($p \leq 0,01$).

При анализе гематологических показателей у всех подгрупп больных с уровнем гемоглобина от 80 до 100 г/л выявлено наиболее значимое снижение количества эритроцитов (I.2 – $3,74 \cdot 10^6$ /мл; II.2 – $3,97 \cdot 10^6$ /мл; III.2 – $4,1 \cdot 10^6$ /мл), среднего содержания (MCH) (26,4; 24,9; 25,6 pg соответственно) и средней концентрации (MCHC) гемоглобина в эритроците (310, 310, 315 pg соответственно) в сравнении с контрольной группой. Средний объем эритроцита (MCV) у данной категории пациентов также умеренно снижен. У женщин с уровнем гемоглобина от 100 до 125 г/л статистически значимых различий гематологических показателей в сравнении со здоровыми не наблюдалось.

Кровотечение как осложнение лейомиомы матки, аденомиоза, гиперплазии эндометрия сопровождается снижением уровня сывороточного железа, ферритина у всех групп обследуемых женщин по сравнению с контрольной группой (23,09 мкм/л и 86,81 нг/мл), и достигает своего наименьшего значения у пациенток с лейомиомой

матки в сочетании с аденомиозом в обеих подгруппах (II.1 – 13,99 мкм/л, 24,45 нг/мл и II.2 – 12,59 мкм/л, 19,77 нг/мл), что объясняется более обильным кровотечением у данной категории больных, которое связано не только с увеличением менструирующей поверхности в результате наличия миоматозных узлов и гиперплазии эндометрия, но и с поражением миометрия, характерного для аденомиоза.

Железосвязывающая способность сыворотки достоверно повышается у всех категорий больных по сравнению с контрольной группой (65,52 мкм/мл), и достигает максимального значения у пациенток с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом при уровне гемоглобина от 80 до 100 г/л и составляет 80,37 мкм/мл

Уровень гепсидина меняется в зависимости от содержания ферритина, гемоглобина и сывороточного железа. Обнаружено снижение концентрации гепсидина у больных с лейомиомой матки, при сочетанной патологии и гиперпластическим процессом эндометрия в под-

группе пациентов П.2 (25,33 нг/мл) при уровне ферритина 19,77 нг/мл и сывороточного железа 12,59 мкм/л; и подгруппе П.2 (32,33 и 26,88 нг/мл, 16,34 мкм/л соответственно).

Выводы

1. Таким образом, у женщин репродуктивного возраста с патологией эндо- и миометрия, осложненной кровотечением, сопровождающейся нарушением обмена железа, формируется умеренно выраженная гипохромная нормоцитарная анемия.

2. У данной категории больных на фоне ЖДА нами выявлено снижение концентрации гепсидина, что вполне объяснимо с точки зрения роли гепсидина в метаболизме железа и стремлении организма восполнить запасы железа для обеспечения нормально-го процесса синтеза гемоглобина.

Список литературы

1. Абдуллина Л.Р., Сафуанова Г.Ш., Ионова Т.И. Качество жизни больных железодефицитной анемией репродуктивного возраста в динамике лечения // Гинекология. – 2007. – № 2. – С. 24–29.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3-х т. – М., 2002–2005.
3. Дворецкий Л.И. Алгоритм диагностики и лечения анемий // Рус. Мед. журнал. – 2003. – № 11. – С. 27–33.
4. Ланг Т.А. Как описать статистику в медицине: пер. с англ. / Т.А. Ланг, М. Сесик; под ред. Леонова В.П. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
5. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 67–74.
6. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепсидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 18–23.

7. Шевелева Т.В., Скворцова М.Ю. Проблема железодефицитной анемии в акушерстве и гинекологии // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 17. – С. 877–882.

8. WHO Nutrition Website: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en> [13.03.2006].

References

1. Abdullina L.R., Safuanova G.Sh., Ionova T.I. Kachestvo zhizni bol'nyh zhelezodeficitnoj anemiej reproduktivnogo vozrasta v dinamike lechenija. Ginekologija, 2007, no. 2, pp. 24–29.
2. Vorobev A.I. Rukovodstvo po gematologii: v 3-h t. M, 2002–2005.
3. Dvoreckij L.I. Algoritm diagnostiki i lechenija anemij. Rus. Med. Zhurnal, 2003, no. 11, pp. 27–33.
4. Lang T.A. Kak opisat' statistiku v medicine / Lang T.A., Sesik M.; per. s angl. Pod red. Leonova V.P. – M.: Prakticheskaja medicina, 2011, 480 p.
5. Levina A.A., Kazjukova T.V., Cvetaeva N.V. Gepsidin kak reguljator gomeostaza zheleza. Pediatrija, 2008, T. 87, no. 1, pp. 67–74.
6. Majanskij N.A., Semikina E.L. Gepsidin: osnovnoj reguljator obmena zheleza i novyj diagnosticheskiy marker. Voprosy diagnostiki v pediatrii, 2009, T1, no. 1, pp. 18–23.
7. Sheveleva T.V., Skvorcova M.Ju. Problema zhelezodeficitnoj anemii v akusherstve i ginekologii. Russkij medicinskij zhurnal, 2012, no. 17, pp. 879–882.
8. WHO Nutrition Website: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en> [13.03.2006].

Рецензенты:

Луцевич И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены медико-профилактического факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов;

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 03.06.2013.