

КОРЕЛАЦИЯ НА ХЕПСИДИН С НЯКОИ ПОКАЗАТЕЛИ НА ЖЕЛЕЗНИЯ СТАТУС ПРИ ПАЦИЕНТИ НА ХРОНИЧНА ХЕМОДИАЛИЗА

В. Манолов¹, Д. Йонова², Е. Възелов², М. Велизарова¹, В. Василев¹ и К. Цачев¹

¹Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, Медицински университет – София

²Клиничен център по диализа, УМБАЛ „Александровска“ – София

CORRELATION OF HEPcidIN WITH SOME IRON METABOLISM PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEMODIALYSIS

V. Manolov¹, D. Yonova², E. Vazelov², M. Velizarova¹, V. Vasilev¹ and K. Tzatchev¹

¹Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University – Sofia

²Dialysis Center, University Hospital “Aleksandrovska”, Medical University, Sofia – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Хепсидин-25 е аминокиселинен пептид, играещ важна роля в системната хомеостаза на желязото в човешкия организъм. Проучихме серумното ниво на хепсидин-25 и потърсихме корелация с някои клинично-химични показатели при пациенти на хронична хемодиализа (ХХД). Използвахме сандвичев имуносорбентен метод за количествено определяне на серумен хепсидин при здрави доброволци (ЗД; n = 65) и пациенти на хронична хемодиализа (n = 40). Включващ критерий за контролната група бе нормална хомеостаза на желязото. Използваният имуносорбентен метод е с висока специфичност за хепсидин-25. Установихме сигнификантна разлика в серумните нива на хепсидин между двете групи $14.4 \pm 8.1 \mu\text{g/L}$ (при ЗД) към $279.5 \pm 203.0 \mu\text{g/L}$ (при ХХД). Серумните нива на трансферин показаха отрицателна, но несигнификантна корелация с нивото на хепсидина ($r = -0.119$). Използването на високочувствителен имуносорбентен метод за количествено определяне на серумен хепсидин при пациенти с ХХД е крачка напред в терапията на желязния дефицит при това заболяване.</p> <p>хепсидин, желязодефицитна анемия, референтни стойности, хронична хемодиализа</p> <p><i>Д-р Виктор Манолов, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МФ, МУ, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230 928, факс: +359 2 9230 922, моб. +359 887 222 069, e-mail: victthedoc2@yahoo.com</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Hepcidin is a 25-amino acid peptide, playing an important role as a key regulator of iron homeostasis. We studied its serum level and looked for a correlation with some clinical and biochemical parameters in patients on chronic hemodialysis. We found a correlation between serum hepcidin levels and some parameters of iron homeostasis in chronic dialysis patients. We used a sandwich ELISA method to quantificate serum hepcidin levels in healthy control group (n = 65) and patients on chronic dialysis (n = 40). Inclusion criterion for the control group was no evidence of iron metabolism disorders. The sandwich ELISA was highly specific for hepcidin-25. We found that serum hepcidin levels correlated significantly between the two groups – $14.4 \pm 8.1 \mu\text{g/L}$ (control group) to $279.5 \pm 203.0 \mu\text{g/L}$ (chronic dialysis group). Transferrine levels showed negative and no significant correlation to hepcidin in serum ($r = -0.119$). In conclusion, the use of sandwich ELISA method for the quantitative determination of serum hepcidin level is a step forward in the diagnosis and treatment of iron metabolism disorders in patients receiving chronic dialysis.</p> <p>hepcidin, iron deficiency anemia, reference range, chronic dialysis</p> <p><i>Victor Manolov, M. D., Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 928, fax +359 2 9230 922; GSM +359 887 222 069, e-mail: victthedoc2@yahoo.com</i></p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Есенциалният характер на желязото за човешкия организъм е познат още от XIX век [1]. Желязото е най-интензивно проучваният микроелемент през последните години.

Напоследък е установено, че един протеин, наречен хепсидин, представлява ключов регулатор в обмяната на желязото. Той се синтезира от хепатоцитите като 25-аминокиселинен пептид, която е биологично активната форма [2].

Различни физиологични и патологични процеси регулират синтеза на пептидният хормон хепсидин [3].

Своето активно действие хепсидинът осъществява на ниво дуоденални ентероцити и макрофаги с помощта на феропортина (единствения познат вътреклетъчен експортер на желязото) [4-7].

Пациенти, подложени на постоянна хемодиализа, са в състояние на хронично възпаление. В резултат на това нараства секрецията на възпалителните цитокини (като интерлевкин-6), което води до промяна в секрецията на хепсидин [8]. Серумното ниво на хепсидин корелира с нивата на желязо, което разкрива нови възможности в информативното значение на този показател при избор на терапия при пациенти на хронична хемодиализа [9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвана популация

В това проучване са включени 65 здрави доброволци и 40 пациенти на хронична хемодиализа (ХХД). Всички включени лица попълваха информирано съгласие съобразно Декларацията от Хелзинки (Директива 2001/20/ЕО).

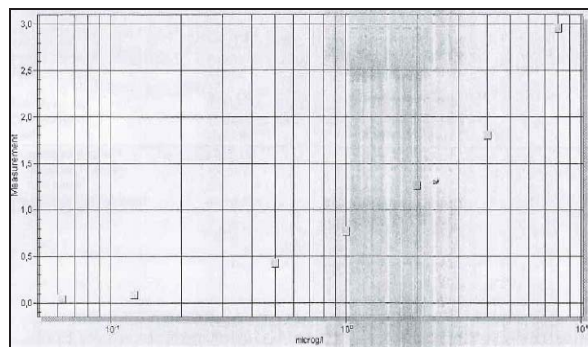
Серумите на 65 здрави доброволци: 32 мъже (на възраст 42.2 ± 9.9) и 33 жени (на възраст 39.9 ± 10.1) бяха събрани за изследване. Така също бяха определени 40 серума на пациенти на хронична хемодиализа: 20 мъже (на възраст 65.5 ± 12.9) и 20 жени (на възраст 52.9 ± 13.7). Серумното ниво на трансферин бе определено чрез автоматичен биохимичен анализатор Cobas Integra 400 (на Roche Diagnostics). За хематологичните показатели бе използван анализатор Advia 2120 (на Siemens Healthcare Diagnostics).

Анализ на данните

Разпределението на данните бе оценено с помощта на програмата REFVAL според препоръките на IFCC/CLSI C28-A3 от 2008 г. За определяне на статистическа значимост бяха използвани чифтен t-test и корелацията на Pearson.

РЕЗУЛТАТИ

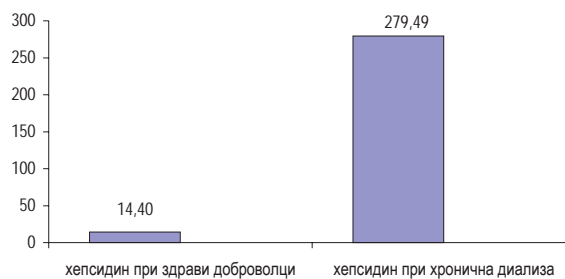
Бе построена типична четирипараметрова калибрационна крива (фиг. 1). Обхватът на измерване бе $0.0625 - 8 \mu\text{g/L}$.



Фиг. 1. Калибрационна крива; X-логаритмична, Y-линейна

Клинична оценка на серумните нива на хепсидин

Потърсихме корелация между изследваните показатели, охарактеризиращи анемията и желязния статус, спрямо серумните нива на хепсидин. Сигнификантна корелация бе установена с нивата на феритин (табл. 1).



Фиг. 2. Резултати от серумните нива на хепсидин, определени с количествен метод

Таблица 1. Корелация между хепсидин и показатели за оценка на статуса на желязо

RBC	$r = -0.39$	HGB	$r = -0.26$	CHr	$r = 0.26$
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$
Retic	$r = -0.27$	Fe	$r = 0.20$	TIBC	$r = -0.23$
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$
TRSF	$r = -0.41$	Ferrit	$r = 0.57$	TSAT	$r = 0.34$
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$
CRP	$r = -0.01$	Crea	$r = -0.20$	eGFR	$r = -0.08$
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p < 0.001$
MCV	$r = 0.37$	MCH	$r = 0.34$	MCHC	$r = 0.04$
	$p < 0.001$		$p < 0.001$		$p = 0.09$

ОБСЪЖДАНЕ

След количественото определяне на серумния хепсидин при здрави доброволци и пациенти на хронична хемодиализа се установи статистически значима разлика между двете групи.

Нивото на хепсидин може да се използва в клиничната практика за оценка на ефекта и при избор на терапевтичен подход при лечение на анемията в резултат на основното заболяване, а именно хронична хемодиализа.

Благодарности

Това проучване бе извършено с подкрепата на Медицински университет – София, Грант № 10/2013.

Библиография

1. McDonald, I. et al. Rusty old stars: A source of the missing interstellar iron? – *Astrophys. J. Lett.*, **717**, 2010, L92-L97.
2. Andrews, C. N. Forging a field: the golden age off iron biology. – *Blood*, **112**, 2008, № 2, 219-230.

3. Hentze, M. W. et al. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. – *Cell*, **142**, 2010, 24-38.
4. Nemeth, E. et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. – *Science*, **306**, 2004, 2090-2093.
5. De Domenico, I. et al. The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 2005, 8955-8960.
6. Delaby, C. et al. The presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and downregulated by hepcidin. – *Blood*, **106**, 2005, 379-384.
7. Ramely, G. et al. Heparin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. – *Haematologica*, **95**, 2010, 501-504.
8. Ganz, T. et al. Nemeth. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2011, 538-542.
9. Манолов, В., Б. Атанасова, В. Василев, Д. Йонова, Е. Възелов, Б. Богов и К. Цачев. Хепсидин – диагностични възможности при анемия на хронично бъбречно заболяване. – *Мед. преглед*, **50**, 2014, № 1, 18-24.

Постъпила за печат на 12 май 2014 г.



**П. Минчев, П. Василева, Д. Костадинов, Б. Богов,
А. Алексиев, З. Спасова, М. Цонзорова, К. Праматаров,
Е. Бачийска, Св. Велизарова**

КЛИНИЧНА ТУБЕРКУЛОЗА

Под ред. на проф. д-р Петко Минчев

С., Централна медицинска библиотека, 2013, 348 с.

За първи път в българската медицинска литература проблемът туберкулоза се разглежда цялостно – *етиопатогенеза, имунологични феномени, съвременна диагностика, международни стандарти за грижи при туберкулоза, белодробни и извънбелодробни форми, принципи на съвременна противотуберкулозна терапия, проблем латентна туберкулозна инфекция, MDR и XDR туберкулоза, специфична имунопрофилактика на заболяването*. Целта на монографията е да се постигне единство в разбирането, диагностицирането и лечението на туберкулозното заболяване. Поднесената информация обхваща всички знания по проблема за последните 70 години.

Предназначен основно за специалистите по пневмология и фтизиатрия, инфекциозни болести, вътрешни болести, детски болести, общопрактикуващите лекари, този труд ще бъде полезен и на специализиращите в тези области, на лекарите от другите специалности, както и на студентите по медицина.

Клинична туберкулоза има пет раздела, съдържащи четиридесет глави със собствена структура и отделно цитирана литература. Написана е по начин, позволяващ систематизиране на познанията за заболяването, пречупено през опита на главния редактор и деветимата съавтори.

Богатата информация, прегледните систематизации, критичното обсъждане издигат монографията до традициите на българската фтизиатрична школа от близкото минало.