

## Патогенез анемического синдрома у беременных с гестационным сахарным диабетом

Зима А.П.<sup>1</sup>, Прохоренко Т.С.<sup>1,2</sup>, Саприна Т.В.<sup>1</sup>, Мусина Н.Н.<sup>1</sup>, Новицкий В.В.<sup>1</sup>,  
Байков А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Томский региональный центр крови  
Россия, 634045, Томск, ул. Вершинина, 45

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Установить роль медиаторов воспаления и метаболизма железа в патогенезе различных видов анемического синдрома у беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД).

**Материалы и методы.** Проведено обследование 32 беременных с ГСД, из которых 14 пациенток имели железодефицитную анемию, а 18 – анемию хронических заболеваний. В сыворотке крови беременных методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию интерлейкина 6, гепсидина, растворимого рецептора к трансферрину, методом турбидиметрии – концентрацию С-реактивного белка и трансферрина.

**Результаты.** У беременных с ГСД концентрация интерлейкина 6 повышена в сравнении с его уровнем у здоровых беременных и не зависит от вида анемического синдрома. У беременных с ГСД, имевших анемию хронических заболеваний, концентрация в крови С-реактивного белка превышала таковую у здоровых беременных и беременных с железодефицитной анемией. Анализ содержания в крови у беременных с ГСД маркеров метаболизма железа показал, что у женщин с анемией хронических заболеваний концентрация гепсидина значительно выше, чем у пациенток с железодефицитной анемией и здоровых беременных.

**Заключение.** Установлена гетерогенность анемического синдрома при беременности, отягощенной ГСД: истинную железодефицитную анемию имели менее половины пациенток, в то время как у большей части женщин анемия была связана с внутриклеточной блокадой железа. Подтверждено, что ГСД сопровождается развитием субклинического воспаления, более выраженного при анемии хронических заболеваний. Показано, что механизм развития анемии хронических заболеваний с участием белка гепсидина реализуется и при ГСД, характеризующимся субклиническим воспалением. Полученные результаты указывают на важность установления вида анемического синдрома у беременных с ГСД с целью эффективного терапевтического сопровождения пациенток.

**Ключевые слова:** беременность, анемия хронических заболеваний, гестационный сахарный диабет, воспаление, гепсидин.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Государственное задание № 056-0093-18-00 от 26.12.2017. Совет по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7).

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 3431 от 2013).

✉ Прохоренко Татьяна Сергеевна, e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com.

Для цитирования: Зима А.П., Прохоренко Т.С., Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Новицкий В.В., Байков А.Н. Патогенез анемического синдрома у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 28–33. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-28-33>.

## Pathogenesis of anemia in pregnant women with gestational diabetes mellitus

Zima A.P.<sup>1</sup>, Prokhorenko T.S.<sup>1,2</sup>, Saprina T.V.<sup>1</sup>, Musina N.N.<sup>1</sup>, Novitsky V.V.<sup>1</sup>, Baykov A.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk Regional Blood Center  
45, Vershinina Str., Tomsk, 634045, Russian Federation

### ABSTRACT

**The aim** of the research was to establish the role of inflammation mediators and iron metabolism in the pathogenesis of various types of anemic syndrome in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM).

**Materials and methods.** 32 pregnant patients with GDM were examined; 14 of them had iron deficiency anemia, 18 – anemia of chronic diseases. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the concentration of IL-6, hepcidin and a soluble receptor for transferrin in the blood serum of pregnant women, the concentrations of C-reactive protein and transferrin were determined with the method of turbidimetry.

**Results.** It was shown that women with GDM had higher IL-6 level compared to healthy pregnant women, and the concentration of IL-6 did not depend on the type of anemic syndrome. The C-reactive protein concentration was higher in patients with GDM and anemia of chronic diseases than in healthy pregnant women or in pregnant women with iron deficiency anemia. An analysis of iron metabolism markers in pregnant women with GDM established that patients with anemia of chronic diseases had higher hepcidin levels than women with iron deficiency anemia or healthy pregnant women.

**Conclusions.** We established the heterogeneity of the anemic syndrome in pregnancy complicated by GDM. It was confirmed that GDM was accompanied by subclinical inflammation, which was more pronounced in anemia of chronic diseases. The research showed that the mechanism of development of anemia of chronic diseases involving the hepcidin protein was also realized in GDM, characterized by subclinical inflammation. The results indicate the importance of establishing the type of the anemic syndrome in pregnant women with GDM for effective therapeutic follow-up.

**Key words:** pregnancy, anemia of chronic diseases, gestational diabetes mellitus, inflammation, hepcidin.

**Conflict of interest.** The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to publication of this article.

**Source of financing.** The study was carried out within the state assignment No. 056-0093-18-00 of December 26, 2017 and supported by the Council on Grants of the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools (SS-2690.2018.7).

**Conformity with the principles of ethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 3431, 2013).

**For citation:** Zima A.P., Prokhorenko T.S., Saprina T.V., Musina N.N., Novitsky V.V., Baykov A.N. Pathogenesis of anemia in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 28–33. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-28-33>.

## ВВЕДЕНИЕ

К числу наиболее часто встречающихся экстрагенитальных патологий у беременных относятся нарушение углеводного обмена и анемический синдром. По данным Всемирной организации здравоохранения (2014), в большинстве случаев анемия у беременных является железодефицитной, а ее частота в развитых странах достигает 20–25%, в России до 35–43%. Однако при беременности, отягощенной нарушением углеводного обмена, вследствие реализации механизмов глюкозо-, липотоксичности и формирования субклинического воспаления, велика вероятность развития анемии хронических заболеваний, резистентной к лечению препаратами железа. Высокая распространенность анемического синдрома, его гетерогенность (при наличии сопутствующей патологии) у беременных и возможные осложнения (повышение перинатальной смертности, задержка развития плода, внутриутробная гипоксия, неонатальная асфиксия, слабость родовой деятельности, плохая переносимость кровопотери и пр.) делают актуальной проблему изучения патогенеза анемии, а также совершенствования методов ее лабораторной диагностики [1].

Цель исследования – установить роль медиаторов воспаления и метаболизма железа в патогенезе различных видов анемического синдрома у беременных с гестационным сахарным диабетом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 32 беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД), наблюдавшихся у врача-эндокринолога на базе ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» г. Томска. Диагноз ГСД беременным выставлен в соответствии с диагностическими уровнями гликемии (на основании Российского национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», 2012), установлен в первом триместре беременности в рамках первого биохимического скрининга. Все беременные женщины с ГСД были компенсированы на фоне диетотерапии без применения препаратов инсулина.

На основании комплексного анализа лабораторных данных выявляли наличие анемического синдрома и его вид. Оценивали основные гематологические показатели (количество эритроцитов и ретикулоцитов, концентрацию гемоглобина) (с использованием 5-diff гематологического анализатора Sysmex xs-1000i, Sysmex, Япония), биохимические показатели обмена железа (концентрацию сыворо-

точного железа, ферритина, общую железосвязывающую способность) (с использованием анализатора Cobas c 311, Roche, Германия). Анемическим синдромом у беременных считали снижение концентрации гемоглобина в крови менее 110 г/л. Железодефицитную анемию (ЖДА) верифицировали на основании снижения содержания в крови железа и ферритина в комплексе с повышенным значением общей железосвязывающей способности. При сниженных значениях общей железосвязывающей способности и концентрации сывороточного железа, но нормальной или повышенной концентрации ферритина в крови устанавливали диагноз анемии хронических заболеваний. По результатам обследования женщины были разделены на две группы: имевшие ЖДА – 14 пациенток; имевшие анемию хронических заболеваний (АХЗ) – 18 беременных.

На момент исследования все пациентки находились на втором триместре беременности. Возраст обследуемых – от 23 до 44 лет. Группу сравнения составили 12 здоровых беременных сопоставимого группы обследования возраста. Критериями исключения беременных из программы исследования являлись: применение препаратов железа, наличие на момент обследования острых и обострения хронических инфекций, гнойно-некротических заболеваний, наличие в анамнезе или на момент скрининга аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит и т.д.), нефрит любой этиологии, псориаз, а также отказ от участия в исследовании. Исследование соответствовало этическим стандартам, все лица подписали добровольное информированное согласие.

Материалом исследования явилась сыворотка венозной крови, взятой утром до приема пищи из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумную пробирку BD Vacutainer с активатором свертывания диоксидом кремния (Becton Dickinson, США). Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрацию цитокина интерлейкина 6 (IL-6) (пг/мл) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), гепсидина (нг/мл) (MyBioSource, США) и растворимого рецептора к трансферрину (sTfR) (нмоль/л) (R&D Systems, США) согласно инструкциям фирм-производителей наборов реагентов. Считывание результатов производилось с помощью автоматического фотометра для микропланшет Sunrise (Tecan, Австрия) при длине волны 450 нм. Концентрацию исследуемых маркеров определяли по стандартной калибровочной кривой. Турбидиметрическим методом с использованием анализатора Cobas c311 (Roche, Германия) в сыворотке крови определяли концентрации С-реактивного белка

(мг/л) (при длине волны 552 нм) и трансферрина (г/л) (при длине волны 570 нм).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 18. Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро – Уилка. Пороговый уровень статистической значимости различий был принят равным 0,05. Полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_{25}-Q_{75})$ . В целях установления значимости различий значений показателей между независимыми группами сравнения была проведена статистическая обработка с помощью критериев Краскела – Уоллиса с учетом поправки Бонферрони

для трех групп исследования, Манна – Уитни – для двух групп. Корреляцию между признаками оценивали с помощью критерия Спирмана для непараметрических данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке содержания в крови маркеров воспаления было установлено, что у беременных с ГСД концентрация IL-6 повышена ( $p < 0,05$ ) в сравнении с его уровнем у здоровых беременных и не зависит от вида анемического синдрома. Беременных с ГСД и АХЗ отличала от здоровых беременных и беременных с ГСД и ЖДА повышенная концентрация в крови С-реактивного белка ( $p < 0,05$  во всех случаях) (таблица).

Т а б л и ц а

Концентрация маркеров воспаления и метаболизма железа в сыворотке крови беременных с гестационным сахарным диабетом с учетом вида анемического синдрома, $Me (Q_{25}-Q_{75})$			
Показатель	Беременные без гестационного сахарного диабета и анемии, $n = 12$	Беременные с гестационным сахарным диабетом	
		и железодефицитной анемией, $n = 14$	и анемией хронических заболеваний, $n = 18$
IL-6, пг/мл	0,5 (0–1,0)	2,8 (2,6–2,8)*	2,7 (1,8–3,0)*
С-реактивный белок, мг/л	1,33 (1,0–1,65)	2,82 (1,85–3,29)	8,79 (6,32–10,12) * **
Гепсидин, нг/мл	5,55 (0–11,1)	7,1 (3,4–11,7)	12,2 (11,6–14,6)* **
sTfR, нмоль/л	20,15 (5,94–34,36)	34,79 (23,92–38,85)	38,41 (24,5–42,47)
Трансферрин, г/л	–	4,03 (3,65–4,39)	4,05 (4,05–4,15)

\* статистически значимое различие по сравнению с аналогичными показателями беременных без гестационного сахарного диабета и анемии ( $p < 0,05$ ), \*\* беременных с железодефицитной анемией.

Анализ содержания в крови у беременных с ГСД маркеров метаболизма железа показал, что у женщин с АХЗ концентрация гепсидина значительно выше, чем у пациенток с ЖДА ( $p < 0,05$ ) и здоровых беременных ( $p < 0,05$ ). В ходе работы выявлена средняя положительная линейная зависимость между повышением концентрации гепсидина и С-реактивного белка ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови у пациенток с гестационным сахарным диабетом и анемией хронических заболеваний. Различий концентрации в крови трансферрина и растворимого рецептора к трансферрину в зависимости от вида анемического синдрома у беременных с ГСД выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях) (см. таблицу).

Однако нами была показана сильная положительная линейная зависимость между повышением концентрации трансферрина и его растворимого рецептора ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,05$ ) в сыворотке крови у пациенток с ГСД и железодефицитной анемией, что отражает классическую концепцию патогенеза ЖДА.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование уже на этапе стратификации пациенток по группам клинического об-

следования показало, что практически в половине случаев анемия у беременных с ГСД не является железодефицитной, а следовательно, не может быть скорректирована приемом препаратов железа. Неоднородность структуры анемического синдрома у лиц с таким нарушением углеводного обмена, как сахарный диабет 1-го типа (у беременных и небеременных больных сахарным диабетом 1-го типа), подтверждена другими исследованиями [2, 3]. Из этого следует вывод, что у беременных с нарушением углеводного обмена необходимо проведение четкой дифференцировки анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии.

Установлено, что при анемии хронических заболеваний ключевая роль в активации синтеза острофазного белка гепсидина принадлежит группе провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  [4], но особое значение отводится IL-6 [5]. Основная функция гепсидина, в свою очередь, заключается в блокирующем действии на белок-переносчик железа – ферропортин, в результате чего нарушается выход железа из макрофагов, энтероцитов, плаценты и других клеток, развивается гипоферремия [6]. Таким образом, патогенез анемии хронических заболева-

ний связан с избытком продукции IL-6, активацией синтеза гепсидина и снижением доступности железа для эритропоэза. Данное исследование, а также ранее проведенные нами работы [7, 8] указывают на наличие воспалительного процесса при ГСД, поскольку содержание IL-6 в сыворотке крови женщин с данной патологией было выше, чем при физиологической беременности. Необходимо отметить, что концентрация IL-6 в крови беременных с ГСД при различных видах анемического синдрома имела сопоставимые значения. При этом значимое повышение концентрации в крови гепсидина наблюдалось только у беременных с АХЗ. Это указывает на наличие дополнительных факторов, стимулирующих продукцию гепсидина и способствующих развитию анемии хронических заболеваний при ГСД.

Наиболее чувствительным клинико-лабораторным индикатором воспаления является С-реактивный белок. Максимальное значение концентрации С-реактивного белка зафиксировано в сыворотке крови у беременных с ГСД, имевших анемию хронических заболеваний, что свидетельствует о большей активации воспаления у данных пациенток по сравнению с беременными, страдающими железодефицитной анемией. Таким образом, описанный в научной литературе механизм развития анемии хронических заболеваний с участием гепсидина, IL-6 и С-реактивного белка реализуется и при субклиническом воспалении, сопровождающим гестационный сахарный диабет.

В качестве дифференциально-диагностических маркеров ЖДА и АХЗ рассматриваются трансферрин и sTfR. Указывается, что у больных с анемией хронических заболеваний концентрация трансферрина и sTfR в сыворотке крови определяется в области нормальных значений или снижена, в то время как у больных с железодефицитной анемией содержание данных маркеров повышается [9, 10]. Однако помимо количества железа, депонированного в организме, содержание трансферрина и sTfR в крови отражает активность эритропоэза [11, 12], которая возрастает к концу первого триместра беременности. Таким образом, ставится под сомнение информативность результатов данных тестов после 12 нед беременности.

Настоящее исследование подтвердило ограничение применения трансферрина и его растворимого рецептора в качестве показателей верификации АХЗ у беременных с ГСД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет сопровождается развитием субклинического воспаления, которое бо-

лее выражено при анемии хронических заболеваний, в сравнении с железодефицитной анемией. Показано, что механизм развития анемии хронических заболеваний с участием белка гепсидина реализуется и при ГСД, характеризующимся субклиническим воспалением. Установлена гетерогенность анемического синдрома при беременности, отягощенной ГСД: истинную железодефицитную анемию имели менее половины пациенток, в то время как у большей части женщин анемия была связана с внутриклеточной блокадой железа. Полученные результаты указывают на важность установления вида анемического синдрома у беременных с ГСД с целью эффективного терапевтического сопровождения пациенток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lin L., Wei Y., Zhu W., Wang C., Su R., Feng H., Yang H. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18 (1): 111. DOI: 10.1186/s12884-018-1739-8.
2. Куфелкина Т.Ю., Валеева Ф.В. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2010; 13 (4): 49–53. DOI: 10.14341/2072-0351-6057.
3. Абакумова А.А., Куфелкина Т.Ю. Структура анемического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа на фоне беременности. *Практическая медицина*. 2011; 55 (7): 35–38.
4. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2014; 28 (4): 671–781. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
5. Pietrangelo A., Dierssen U., Valli L., Garuti C., Rump A., Corradini E., Ernst M., Klein C., Trautwein C. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin *in vivo*. *Gastroenterology*. 2007; 132 (1): 294–300. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.018.
5. Ganz T., Olbina G., Girelli D., Nemeth E., Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood*. 2008; 112 (10): 4292–4297. DOI: 10.1182/blood-2008-02-139915.
6. Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В., Новицкий В.В., Тодосенко Н.М., Литвинова Л.С. Цитокиновый статус беременных с метаболическими нарушениями. *Медицинская иммунология*. 2017; 19 (3): 301–306. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-301-306.
7. Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Шахманова Н.С., Васильева О.А., Новицкий В.В. Значение определения маркеров воспаления у беременных с анемическим синдромом и ожирением. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (5): 639–646. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-639-646.
8. Суплютов С.Н., Ананьева О.В., Пашкина И.В. Прогностическое значение исследования уровня растворимых рецепторов трансферрина при латентном дефиците железа. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2014; 16 (4): 89–90.
9. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики

- (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин). *Медицинский алфавит*. 2015; 2 (8): 16–19.
10. Репина М.А., Бобров С.А. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагноза и лечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59 (2): 3–11.
11. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология*. 2016; 11 (1): 37–46.

## Вклад авторов

Зима А.П. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Прохоренко Т.С. – проведение экспериментальной работы, анализ и интерпретация данных. Саприна Т.В. – анализ и интерпретация данных. Мусина Н.Н. – проведение экспериментальной работы, обработка данных. Новицкий В.В. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Байков А.Н. – интерпретация результатов, участие в написании текста рукописи.

## Сведения об авторах

**Зима Анастасия Павловна**, д-р мед. наук, профессор, руководитель централизованной клинко-диагностической лаборатории, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-9034-7264.

**Прохоренко Татьяна Сергеевна**, канд. мед. наук, науч. сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск; зав. клинической лабораторией, Томский региональный центр крови, г. Томск. ORCID 0000-0002-8016-4755.

**Саприна Татьяна Владимировна**, д-р мед. наук, доцент, зав. эндокринологической клиникой, кафедра эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9011-8720.

**Мусина Надежда Нурлановна**, аспирант, кафедра эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-7148-6739.

**Новицкий Вячеслав Викторович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-9577-8370.

**Байков Александр Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, руководитель центральной научно-исследовательской лаборатории, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1030-2769.

(✉) Прохоренко Татьяна Сергеевна, e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Поступила в редакцию 02.08.2019

Подписана в печать 25.12.2019