

ГЕПСИДИН И ЕГО СВЯЗЬ С ИНТЕРЛЕЙКИНОМ 6 В РАЗВИТИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ

АЛЕКБЕРОВА СЕВДА АКБЕР кызы, старший лаборант кафедры хирургических болезней № 3 Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1007, Баку, ул. Э. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru
ГАФАРОВ ИСМАИЛ АДЫЛЬ оглы, канд. физ.-мат. наук, старший преподаватель кафедры медицинской физики и информатики Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1007, Баку, ул. Э. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru

Реферат. Цель – изучение роли гепсидина и интерлейкина 6 в развитии дефицита железа, их информативность и диагностическое значение в прогнозировании развития анемии у больных с механической желтухой, обусловленной холедохолитиазом. **Материал и методы.** У 50 больных в возрасте 12–81 года с механической желтухой до операции в сыворотке крови исследовали концентрацию интерлейкина 6 с помощью иммуноферментного анализа, в плазме крови – концентрацию гепсидина и сывороточного железа. Из 50 больных с механической желтухой, обусловленной холедохолитиазом, у 26 была выявлена анемия. Больные были распределены на 2 группы: больные с анемией ($n=26$) и больные без анемии ($n=24$). При статистической обработке цифрового материала были использованы методы вариационного (U-Mann–Whitney), дисперсионного (F-Fisher, FS-Fisher-Snedecor), корреляционного (ρ -Spearman), дискриминантного (специфичность, чувствительность) и ROC-анализов (cut of point). Вычисления произведены по электронной таблице MS Excel-2016 и в статистическом пакете IBM Statistics SPSS-22. **Результаты и их обсуждение.** У 26 больных с выявленной анемией в среднем уровень гемоглобина составлял $(9,7 \pm 0,3)$ г/дл, т.е. на 31,0% ($p < 0,001$) ниже нормы. У этих же больных при поступлении концентрация интерлейкина 6 в сыворотке крови составляла в среднем $(43,9 \pm 2,1)$ нг/мл, что в 2,7 раза ($p < 0,001$) больше показателя, чем у здоровых лиц, и на 51,0% ($p_1 < 0,001$) больше значения, чем у больных с механической желтухой без анемии. У больных с анемией на фоне механической желтухи, обусловленной холедохолитиазом, до операции уровень гепсидина был в 4,3 раза больше нормального показателя и на 19,4% ($p_1 < 0,001$) выше среднего значения у больных без анемии. Содержание сывороточного железа было на 47,1% ($p < 0,001$) и 32,4% ($p_1 < 0,001$) соответственно ниже нормы и значения у больных с механической желтухой без анемии. Были установлены значимая положительная связь между гепсидином и интерлейкином 6, значимые отрицательные связи между интерлейкином 6 и гемоглобином, а также между гепсидином и гемоглобином. **Выводы.** Гепсидин, интерлейкин 6 и сывороточное железо как биомаркеры обладают выраженными диагностическими и прогностическими потенциалами, являются одними из наиболее чувствительных и специфических маркеров развития не только воспалительного процесса, но и анемии у больных с механической желтухой, обусловленной холедохолитиазом.

Ключевые слова: гепсидин, интерлейкин 6, дефицит железа, механическая желтуха.

Для ссылки: Гепсидин и его связь с интерлейкином 6 в развитии дефицита железа у больных с механической желтухой, обусловленной холедохолитиазом / С.А. Алекберова, И.А. Гафаров // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 2. – С. 7–12. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).7-12.

HEPCIDIN AND ITS ASSOCIATION WITH INTERLEUKIN 6 IN THE DEVELOPMENT OF IRON DEFICIENCY OF PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE DUE TO CHOLEDOCHOLITHIASIS

ALEKBEROVA SEVDA A., senior laboratory assistant of the Department of surgical diseases № 3 of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1007, Baku, E. Gasimzadeh, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru
GAFAROV ISMAIL A., D. Sci. in Physics and Mathematics, senior lecturer of the Department of medical physics and informatics of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1007, Baku, E. Gasimzadeh, 14, e-mail: mic_amu@mail.ru

Abstract. Aim. To study of the role of hepcidin and interleukin-6 in the development of iron deficiency, their informativeness and diagnostic value in predicting the development of anemia in patients with obstructive jaundice due to choledocholithiasis. **Material and methods.** In 50 patients aged 12–81 years with obstructive jaundice before the operation the concentration of interleukin 6 in blood serum using ELISA, in the blood plasma – hepcidin and serum iron (SI) were studied. Of the 50 patients with obstructive jaundice due to choledocholithiasis, 26 had anemia. Patients were divided into 2 groups: patients with anemia ($n=26$) and patients without anemia ($n=24$). In the statistical processing of digital material, we used the methods of variational statistic (U-Mann–Whitney), dispersion (F-Fisher,

FS-Fisher-Snedecor), correlation (ρ -Spearman), discriminant (specificity, sensitivity) and ROC-analyzes (cut of point). The calculations were performed (USING) with the MS Excel-2016 and the IBM Statistics SPSS-22 statistical package.

Results and discussion. In 26 patients with revealed anemia, the average hemoglobin was $(9,7 \pm 0,3)$ g/dl, i.e. 31,0% ($p < 0,001$) below normal. In the same patients, upon admission, the concentration of interleukin-6 in serum averaged $(43,9 \pm 2,1)$ ng/ml, which is 2,7 times ($p < 0,001$) more than a value of healthy individuals and 51,0% ($p_1 < 0,001$) is more significant than the value of patients with breast cancer without anemia. The patients with anemia in background of obstructive jaundice due to choledocholithiasis before surgery, the level of hepcidin was 4,3 times higher than the normal value and 19,4% ($p_1 < 0,001$) higher than the average value of patients without anemia. The content of LF was 47,1% ($p < 0,001$) and 32,4% ($p_1 < 0,001$), respectively, below the norm and value in patients with obstructive jaundice without anemia. A significant positive relationship between hepcidin and IL-6, significant negative links between interleukin-6 and hemoglobin, and also between hepcidin and hemoglobin were found. **Conclusion.** Hepcidin, interleukin 6 as biomarkers has strong diagnostic and prognostic potentials, are one of the most sensitive and specific markers of development of not only the inflammatory process, but also of anemia of patients with obstructive jaundice due to choledocholithiasis.

Key words: hepcidin, interleukin 6, iron deficiency, obstructive jaundice.

For reference: Alekberova SA, Gafarov IA. Hepcidin and its association with interleukin 6 in the development of iron deficiency of patients with mechanical jaundice due to choledocholithiasis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (2): 7-12. **DOI:** 10.20969/VSKM.2020.13(2).7-12.

В последние годы наблюдается повышенный интерес к гепсидину [1, 2]. Гепсидин – анти-микробный пептид – белок острой фазы воспаления, синтезируемый в основном гепатоцитами в печени [1, 3]. Этот гормон является главным регулятором обмена железа [1, 4–7]. Гепсидин как ключевой негативный регулятор метаболизма железа препятствует всасыванию железа из кишечника и мобилизации его из депо, способствует накоплению его в макрофагах и препятствует повторному использованию [8–10]. Следует отметить, что повышенное плазменное железо гомеостатически индуцирует синтез гепсидина, и наоборот, эритропоэтическая активность снижает синтез данного гормона [11].

В литературе имеются сведения о связи между гепсидином, интерлейкином 6 (ИЛ-6) и метаболизмом железа [12, 13]. При этом провоспалительный цитокин ИЛ-6 играет особую роль как «гепатоцитарно-активирующий фактор», регулирующий гемопоэз [12]. Провоспалительные стимулы повышают синтез ИЛ-6, а последний, в свою очередь, усиливает продукцию гепсидина, который приводит к функциональному дефициту железа и развитию анемии [1, 14–16]. В то же время сведений о взаимосвязи гепсидина и интерлейкина 6 при патологии желчевыводящих путей недостаточно, что и определило цель исследования.

Цель исследования – изучение роли гепсидина и ИЛ-6 в развитии дефицита железа, их информативности и диагностического значения в прогнозировании развития анемии у больных с механической желтухой (МЖ), обусловленной холедохолитиазом.

Материал и методы. У 50 больных в возрасте 12–81 года с МЖ до операции в сыворотке периферической венозной крови исследовали концентрацию провоспалительного ИЛ-6 с помощью иммуно-ферментного анализа (ИФА), а в плазме крови определяли уровень гепсидина и сывороточного железа (СЖ) набором фирмы «Авсат» (США).

В целом из анализируемых 50 больных с МЖ холедохолитиазной этиологии (МЖХЭ) у 26 была выявлена анемия. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008), легкая степень анемии (гемоглобин от 11 до 12 г/дл) была у 5, средняя степень анемии (гемоглобин от 9 до

11 г/дл) – у 13, тяжелая степень анемии (гемоглобин < 9 г/дл) – у 8 больных. У 26 больных с выявленной анемией в среднем уровень гемоглобина составлял $(9,7 \pm 0,3)$ г/дл, т.е. на 31,0% ($p < 0,001$) ниже нормы.

У этих же больных при поступлении концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови составляла в среднем $(43,9 \pm 2,1)$ нг/мл, что в 2,7 раза ($p < 0,001$) больше показателя, чем у здоровых лиц, и на 51,0% ($p_1 < 0,001$) больше значения, чем у больных с МЖ без анемии.

У больных с анемией на фоне МЖХЭ до операции уровень антимикробного пептида и белка острой фазы гепсидина был в 4,3 раза больше нормального показателя, у больных без анемии – на 19,4% ($p_1 < 0,001$) выше среднего значения.

Содержание сывороточного железа было на 47,1% ($p < 0,001$) и 32,4% ($p_1 < 0,001$) соответственно ниже нормы и значения у больных с МЖ без анемии.

Больные были распределены на 2 группы: больные, у которых развилась анемия ($n=26$) и больные без анемии ($n=24$).

При статистической обработке цифрового материала были использованы методы вариационного (U-Mann-Whitney), дисперсионного (F-Fisher, FS-Fisher-Snedecor), корреляционного (ρ -Spearman), дискриминантного (специфичность, чувствительность) и ROC-анализов (cut of point). Вычисления произведены по электронной таблице MS Excel-2016 и в статистическом пакете IBM Statistics SPSS-22. Статистически значимое различие определялось при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе в обеих группах проанализированы возрастное-гендерное распределение, а также получены первичные клинические данные, было установлено, что группы по этим показателям рандомизированы. На следующем этапе в обеих группах были проанализированы полученные клинико-лабораторные показатели.

По результатам дисперсионного анализа выявлены статистически значимые различия показателей крови – гепсидина, ИЛ-6 и СЖ. Статистическая значимость различий дополнительно уточнена непараметрическим ранговым U-критерием Mann-Whitney. Результаты вычислений представлены в *табл. 1*.

Результаты дисперсионного анализа

Показатель	n	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	95% ДИ для среднего		Min	Max	pF	pU	
					нижняя граница	верхняя граница					
Гепсидин	нет	24	219,9	34,4	7,0	205,4	234,4	170,0	297,8	<0,001	<0,001
	есть	26	262,5	29,9	5,9	250,4	274,5	197,0	313,0		
	итого	50	242,0	38,4	5,4	231,1	252,9	170,0	313,0		
ИЛ-6	нет	24	29,1	9,1	1,9	25,2	33,0	18,5	53,0	<0,001	<0,001
	есть	26	43,9	10,6	2,1	39,7	48,2	22,5	61,5		
	итого	50	36,8	12,4	1,7	33,3	40,3	18,5	61,5		
СЖ	нет	24	21,6	2,6	0,5	20,5	22,7	16,4	25,5	<0,001	<0,001
	есть	26	14,6	2,0	0,4	13,8	15,4	11,0	18,3		
	итого	50	17,9	4,2	0,6	16,7	19,1	11,0	25,5		

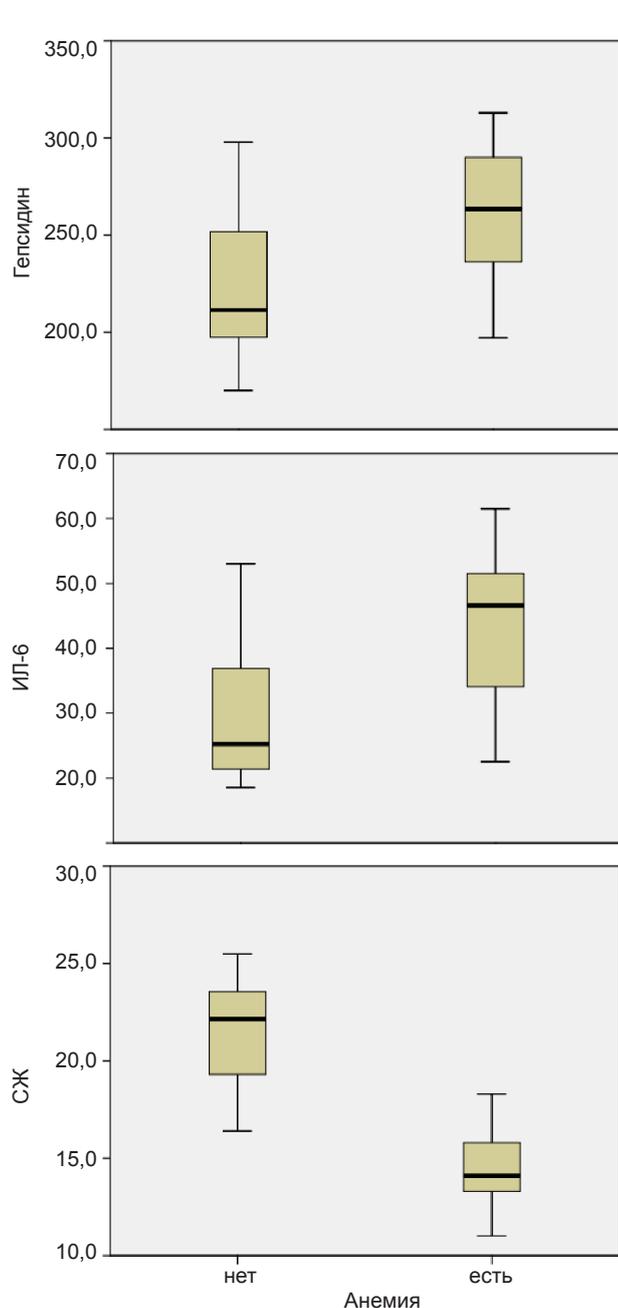
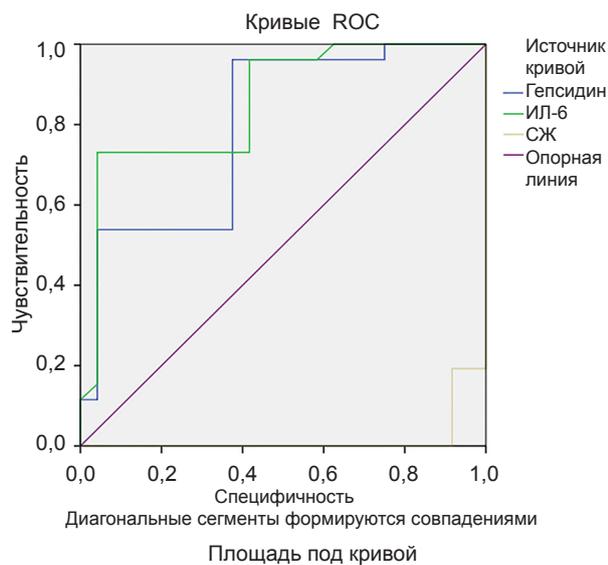


Рис. 1. Связь анемии с уровнями гепсидина, интерлейкина 6 и сывороточного железа



Тестовая переменная	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая зчч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Гепсидин	0,795	0,065	< 0,001	0,668	0,922
ИЛ-6	0,856	0,055	< 0,001	0,749	0,963
СЖ	0,016	0,013	< 0,001	0,000	0,042

Рис. 2. Результаты ROC-анализа изученных показателей

Как видим из представленной табл. 1 и рис. 1, у больных с анемией показатели гепсидина и ИЛ-6 увеличены, а уровень СЖ наоборот снижен.

Затем для оценки чувствительности и специфичности отобранных статистически различаемых показателей проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic) в бинарной классификации (рис. 2).

Как видим из представленных данных, площадь ROC-кривой для показателя гепсидина – $S=0,795$; 95%ДИ: 0,068 – 0,922; $p<0,001$; для показателя ИЛ-6 – $S=0,856$; 95%ДИ: 0,749–0,963; $p<0,001$; для СЖ – $S=0,016$; 95%ДИ: 0,000–0,042; $p<0,013$. Результаты ROC-анализа показывают, что увеличение показателей гепсидина и ИЛ-6 и уменьшение пока-

зателя СЖ являются высокими статистически значимыми диагностическими критериями проявления анемии у больных с МЖ.

Затем, с помощью методов доказательной медицины, с учетом результатов ROC-анализа нами определены «точки отсечения» (*cut of point*) и выявлены диагностические ценности выявленных тестов (табл. 2). Для показателя гепсидина наиболее удаленная точка от опорной линии оказалась на уровне 266 нг/мл, для показателя ИЛ-6 – 41 пкг/мл, а для показателя СЖ – 18,5 мкмоль/л. Если для показателей гепсидина и ИЛ-6 увеличение является предиктором риска появления анемии, то для показателя СЖ уменьшение является предиктором того же эффекта.

Таблица 2

Диагностическая ценность тестов

Показатель	Гепсидин	ИЛ-6	СЖ
Точка отсечения	> 226	> 41	< 18,5
n+	26	26	26
++	25	19	26
Sn	96,2	73,1	100,0
±mp	3,8	8,7	0,0
n-	24	24	24
-	15	23	22
Sp	62,5	95,8	91,7
±mp	9,9	4,1	5,6
ОДЦ	40	42	48
%	80,0	84,0	96,0
±mp	5,7	5,2	2,8
pPV	73,5	95,0	92,9
±mp	7,6	4,9	4,9
nPV	93,8	76,7	100,0
±mp	6,1	7,7	0,0
LR+	2,56	17,54	12,00
	поср.	отл.	отл.
LR-	0,06	0,28	0,00
	отл.	поср.	отл.

Как видим из представленной табл. 2, чувствительность показателя гепсидина в точке отсечения ($Sn = (96,2 \pm 3,8)\%$), специфичность ($Sp = (62,5 \pm 9,9)\%$). Общая диагностическая ценность в диагностике (ОДЦ) = $(80,0 \pm 5,7)\%$. Предсказательная полезность положительного [(pPV+) = $(73,5 \pm 7,6)\%$] и отрицательного [(nPV-) = $(93,8 \pm 6,1)\%$] результатов указывают на высокую диагностически значимую полезность данного показателя. Отношения правдоподобия положительного (LR+) = 2,56 (посредственный) и отрицательного (LR-) = 0,06 (отличный) результатов указывают на практическую значимость найденного результата.

Для ИЛ-6 в точке отсечения чувствительность составила ($Sn = (73,1 \pm 8,7)\%$), специфичность ($Sp = (95,8 \pm 4,1)\%$), а общая диагностическая ценность в диагностике (ОДЦ) = $(84,0 \pm 5,2)\%$; pPV-показатели [pPV = $(95,0 \pm 4,9)\%$] и nPV-показатели

[nPV = $(76,7 \pm 7,7)\%$] свидетельствуют о высокой диагностической полезности ИЛ-6. LR+ = 17,54 (отличный) и LR- = 0,28 (посредственный) доказывают практическую их значимость.

Чувствительность показателя СЖ в точке отсечения ($Sn = (100,0 \pm 0,0)\%$), специфичность ($Sp = (91,7 \pm 5,6)\%$), а общая диагностическая ценность в диагностике (ОДЦ) = $(84,0 \pm 5,2)\%$; pPV+ = $(92,9 \pm 4,9)\%$ и nPV- = $(100,0 \pm 0,0)\%$ говорят о высокой диагностической полезности СЖ. А показатели LR+ = 12,00 (отличный) и LR- = 0,00 (отличный) наглядно показывают самую высокую значимость среди изученных показателей СЖ.

С помощью корреляционного анализа определялась связанность изученных показателей. Результаты корреляционного анализа Спирмена представлены в табл. 3.

Как видим из представленной табл. 3, уровень гемоглобина сильно отрицательно коррелирует с уровнем гепсидина ($r = -0,465$; $p = 0,001$) и ИЛ-6 ($r = -0,566$; $p < 0,001$) и положительно коррелирует с уровнем СЖ ($r = 0,724$; $p < 0,001$); уровень гепсидина ($r = -0,742$; $p < 0,01$) и ИЛ-6 ($r = -0,824$; $p < 0,01$) сильно отрицательно коррелирует с уровнем СЖ, а высокозначимая положительная связь высокой силы имеется между уровнями ИЛ-6 и гепсидином ($r = 0,776$; $p < 0,001$).

Таким образом, у больных с МЖ с анемией при сравнении с больными без анемии выявлены во-первых, высокозначимые уровни гепсидина, во-вторых, значимые отрицательные связи между уровнем гепсидина и гемоглобина, а также между уровнем гепсидина и СЖ, в-третьих, значимые положительные связи между ИЛ-6 и гепсидином, в-четвертых, значимые отрицательные связи между уровнем ИЛ-6 и гемоглобином, а также между уровнем ИЛ-6 и СЖ, что указывает на увеличение синтеза гепсидина под влиянием ИЛ-6 и его роль в развитии анемии у больных с МЖ.

На следующем этапе с помощью дисперсионного анализа были определены прогностические ценности маркеров и рассчитаны силы влияния маркеров в диагностике методом Fisher-Snedecor (табл. 4).

Как видим из табл. 4, степень влияния фактора увеличения уровня гепсидина в крови СВФ=65,2; 95%ДИ: 62,3–68,1; F=89,9; $p < 0,001$, что является высокозначимым диагностическим предиктором проявления анемии у больных с МЖ.

Как видно из табл. 4, самый сильный диагностический и прогностический предиктор имело сывороточное железо (СВФ=368,0; 95%ДИ: 346,4–389,6; F=68,7; $p < 0,001$) и ИЛ-6 (СВФ=97,6; 95%ДИ: 97,4; F=1929,4; $p < 0,001$).

Выводы:

1. Высокозначимые уровни гепсидина и ИЛ-6, значимая положительная связь между гепсидином и ИЛ-6, значимые отрицательные связи между ИЛ-6 и гемоглобином, а также между гепсидином и гемоглобином указывают на роль гепсидина и ИЛ-6 в развитии анемии у больных с механической желтухой холедохолитиазной этиологии.

2. Изученные гепсидин и ИЛ-6 как биомаркеры обладают сильными диагностическими и прогностиче-

Корреляции между средними уровнями изученных параметров

Показатель		Hb	Гепсидин	ИЛ-6	СЖ	
По Спирмену	Hb	Коэффициент корреляции	1,000	-,465**	-,566**	,724**
		Значение (2-сторон.)	.	,001	,000	,000
		<i>n</i>	50	50	50	50
	Гепсидин	Коэффициент корреляции	-,465**	1,000	,776**	-,742**
		Значение (2-сторон.)	,001	.	,000	,000
		<i>n</i>	50	50	50	50
	ИЛ-6	Коэффициент корреляции	-,566**	,776**	1,000	-,824**
		Значение (2-сторон.)	,000	,000	.	,000
		<i>n</i>	50	50	50	50
	СЖ	Коэффициент корреляции	,724**	-,742**	-,824**	1,000
		Значение (2-сторон.)	,000	,000	,000	.
		<i>n</i>	50	50	50	50

** . Корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

Таблица 4

Диагностическая ценность маркеров

Маркеры	< >	Bound	Степень влияния фактора (СВФ)	Доверительный интервал (ДИ) 95%		F	<i>p</i>
				нижняя граница	верхняя граница		
Гепсидин	>	226	65,2	62,3	68,1	89,9	< 0,001
ИЛ-6	>	41	97,6	97,4	97,8	1929,4	< 0,001
СЖ	<	18,5	368,0	346,4	389,6	68,7	< 0,001

скими потенциалами, являются одними из наиболее чувствительных и специфических маркеров развития не только воспалительного процесса, но и анемии.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Hepcidin is an antibacterial, stress-inducible peptide of the biliary system / P. Strnad, P. Schwarz, M.C. Rasenack [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (1). – P.e16454.
- Kəskin xolesistlər zamanı eməliyyatdansonrakı irinli-iltihabı ağırlaşmaların baç verməsi ehtimalının proqnozlaşdırılması və erkən diaqnostikası / C.N. Hacıyev, N.C. Hacıyev, İ.A. Qafarov, Ş.X. Qasımova // Cərrahiyyə. – 2018. – № 3. – P.33–37.
- Zhao, N. Iron regulation by hepcidin / N. Zhao, A.S. Zhang, C.A. Enns // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 123. – P.2337–2343.
- Iron, hepcidin, and the metal connection/ O. Loreal, T. Cavey, E. Bardou-Jacquet [et al.] // Front. Pharmacol. – 2014. – Vol. 5. – P.128.
- Crichton, R.R. Iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences / R.R. Crichton. – 3rd edition. – Wiley, 2009. – 482 p.
- Дудина, Г.А. Влияние гепсидина на регуляцию гомеостаза железа при миелодиспластическом синдроме

/ Г.А. Дудина // Злокачественные опухоли. – 2018. – № 8 (1). – С.48–54.

- Camaschella, C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance / C. Camaschella // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2013. – Vol. 2013. – P.1.
- Снеговой, А.В. Необходимость применения препаратов железа при анемии у онкологических больных / А.В. Снеговой // Тюменский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С.79–83.
- Hepcidin: from discovery to differential diagnosis / E.H. Kemna, H. Tjalsma, H.L. Willems, D.W. Swinkels // Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P.90–97.
- Knutson, M.D. Iron-Sensing Proteins that Regulate Hepcidin and Enteric Iron Absorption / M.D. Knutson // Ann. Rev. Nutr. – 2010. – Vol. 30. – P.149–171.
- Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism / M.W. Hentze, M.U. Muckenthaler, B. Galy, C. Camaschella // Cell. – 2010. – Vol. 142. – P.24–38.
- Demirag M.D. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis / M.D. Demirag, S. Haznedaroglu, B. Sancak // Intern. Med. – 2009. – Vol. 48 (6). – P.421–426.
- Wrighting, D.M. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3 / D.M. Wrighting, N.C. Andrews // Blood. – 2006. – Vol. 108 (9). – P.3204–3209.
- Wessling-Resnick, M. Iron homeostasis and the inflammatory response / M. Wessling-Resnick // Ann. Rev. Nutr. – 2010. – Vol. 30. – P.105–122.
- Suppression of hepatic hepcidin expression in response to acute iron deprivation is associated with an increase of matriptase-2 protein / A.S. Zhang, S.A. Anderson, J. Wang [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117. – P.1687–1699.
- Особенности анемического синдрома у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина до лечения / Г.Н. Зубрихина, В.Н. Блиндарь, И.И. Матвеева, Е.А. Демина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 2. – С.28–32.

REFERENCES

1. Strnad P, Schwarz P, Rasenack MC, Kucukoglu O, Habib RI, Heuberger D, Ehehalt R, Müller MW, Stiehl A, Adler G, Kulaksiz H. Hecpidin is an antibacterial, stress-inducible peptide of the biliary system. PLoS One. 2011; 6 (1): e16454.
2. Hacıyev CN, Hacıyev NC, Qafarov İA, Qasımova ShX. Kəskin xolesistlər zamanı əməliyyatdan sonra irinli-iltihabi ağırlaşmaların baş verməsi ehtimalının proqnozlaşdırılması və erkən diaqnostikası. Cərrahiyyə. 2018; 3: 33-37.
3. Zhao N, Zhang AS, Enns CA. Iron regulation by hepcidin. J Clin Invest. 2013; 123: 2337-2343.
4. Loreal O, Cavey T, Bardou-Jacquet E, Guggenbuhl P, Ropert M, et al. Iron, hepcidin, and the metal connection. Front Pharmacol. 2014; 5: 128.
5. Crichton RR. Iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences, 3rd edition. Wiley. 2009; 482 p.
6. Dudina GA. Vliyaniye gepcidina na regulyaciyu gomeostaza zheleza pri mielodisplasticheskom sindrome [The effect of hepcidin on the regulation of iron homeostasis in myelodysplastic syndrome]. Zlokachestvennye opuholi [Malignant tumors]. 2018; 8 (1): 48-54. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-1-48-54>
7. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013: 1.
8. Snegovoy AV. Neobhodimost' primeneniya preparatov zheleza pri anemii u onkologicheskikh bol'nykh [The need for the use of iron preparations for anemia in cancer patients]. Tyumenskij medicinskij zhurnal [Tyumen Medical Journal]. 2012; 4: 79-83.
9. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hecpidin: from discovery to differential diagnosis. Haematologica. 2008; 93: 90-97.
10. Knutson MD. Iron-Sensing Proteins that Regulate Hecpidin and Enteric Iron Absorbition. Annu Rev Nutr. 2010; 30: 149-171.
11. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell. 2010; 142: 24-38.
12. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. Intern Med. 2009; 48 (6): 421-426.
13. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. Blood. 2006; 108 (9): 3204-3209.
14. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. Annu Rev Nutr. 2010; 30: 105-122. doi:10.1146/annu.rev.nutr.012809.104804
15. Zhang AS, Anderson SA, Wang J, Yang F, Demaster K, Ahmed R, et al. Suppression of hepatic hepcidin expression in response to acute iron deprivation is associated with an increase of matrilysin-2 protein. Blood. 2011; 117: 1687-1699.
16. Zubrihina GN, Blindar' VN, Matveeva II, Demina EA. Osobennosti anemicheskogo sindroma u bol'nykh s rasprostranennymi stadiyami limfomy hodzhkina do lecheniya [Features of anemic syndrome in patients with advanced stages of Hodgkin lymphoma before treatment]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]. 2015; 2: 28-32.

© Л.И. Аллахвердиева, Г.Н. Мамедова, 2020

УДК 616.516.5-053.2-07:616.15-07

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).12-15

СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ ЦИТОКИНОВ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

АЛЛАХВЕРДИЕВА ЛАЛА ИСМАИЛ кызы, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической аллергологии и иммунологии Азербайджанского медицинского университета, заслуженный врач Азербайджанской Республики, главный аллерголог г. Баку, Азербайджанская Республика, AZ1022, Баку, ул. Э. Гасымзаде, 14, тел. (+994) 125-649-337, e-mail: mic_amu@mail.ru

МАМЕДОВА ГЮНЕЛЬ НАДИР кызы, врач-аллерголог клиники «Омур», Азербайджанская Республика, AZ1078, Баку, ул. А. Раджабли, 1/14, тел. (+994) 124-648-608, e-mail: mic_amu@mail.ru

Реферат. Цель – исследование уровня цитокинов в периферическом кровотоке и гематологических индексов у детей с atopическим дерматитом. **Материал и методы.** Обследовано 73 ребенка, больных atopическим дерматитом различной степени тяжести, и 15 практически здоровых детей. Тяжесть клинических проявлений atopического дерматита и эффективность терапии оценивались с использованием полуколичественной шкалы степени тяжести atopического дерматита – индекс SCORAD. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Также анализировались следующие гематологические индексы: лейкоцитарный индекс интоксикации, ядерный индекс, индекс сдвига лейкоцитов крови, лимфоцитарный индекс, индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов, индекс аллергизации. Статистическая обработка полученных результатов проводилась непосредственно из общей матрицы данных Excel 7.0 (Microsoft, USA) с привлечением возможностей программ Statgraph 5.1 (Microsoft, USA). **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что при atopическом дерматите происходит повышение концентраций цитокинов, вырабатываемых как CD4⁺-лимфоцитами (IL-4 в 4,3–7,0 раза), так и относящихся к CD8⁺-лимфоцитам (IFN γ в 16,5–26,6 раза) по сравнению с контролем адекватной степени тяжести и клинической картине заболевания. У детей с тяжелым течением atopического дерматита лейкоцитарный индекс интоксикации был достоверно ниже контрольного значения ($0,23 \pm 0,06$ и $0,45 \pm 0,04$; $p < 0,05$), индекс сдвига лейкоцитов крови был достоверно выше у больных со среднетяжелым ($1,39 \pm 0,085$; $p < 0,01$) и тяжелым ($1,46 \pm 0,13$; $p < 0,01$) atopическим дерматитом, индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов был достоверно ниже у детей со среднетяжелым ($16,61 \pm 2,14$; $p < 0,01$) и тяжелым ($12,58 \pm 2,77$; $p < 0,001$) atopическим дерматитом. Индекс аллергизации был достоверно выше у больных с atopическим дерматитом легкой ($2,21 \pm 0,30$; $p < 0,01$) и тяжелой ($3,27 \pm 0,81$; $p < 0,001$) степени. **Выводы.** Комплексное исследование цитокинов и гематологических индексов у детей с atopическим дерматитом позволяет дать оценку степени тяжести и прогнозировать течение заболевания.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, цитокины, гематологические показатели.