

Пероральное введение лактоферрина увеличивает уровень гемоглобина и общего сывороточного железа у беременных женщин

Rosalba Paesano, Francesco Torcia, Francesca Berlutti, Enrica Pacifici, Valeria Ebano, Massimo Moscarini, и Piera Valenti

Резюме:

Железодефицитная анемия (МАР) во время беременности по-прежнему вызывает озабоченность во всем мире. IDA является фактором риска преждевременной родов и последующего низкого веса при рождении и, возможно плохого здоровья у новорожденных. Употребление железа во время беременности является широко рекомендуемой практикой, однако программы вмешательства встречаются со многими противоречиями. В нашем исследовании были зачислено 300 женщин в разных триместрах беременности для перорального приема сульфата железа (520 мг один раз в день) или 30% насыщенного железом бычьего лактоферрина (bLf) (100 мг два раза в день). Беременные, отказавшиеся от лечения, представляли контрольную группу. В этой группе гемоглобин и общие значения сывороточного железа, измеренные после 30 дней без лечения, значительно снизились, особенно у женщин в возрасте 18-31 недель беременности. Напротив, после 30 дней перорального введения bLf, гемоглобин и общее количество железа в сыворотке увеличивались в большей степени, чем у женщин, получавших перорально сульфат железа в течение 30 дней, независимо от триместра беременности. В отличие от сульфата железа, bLf не приводило к каким-либо побочным эффектам. Эти данные позволяют предположить, что лактоферрин может напрямую влиять на гомеостаз железа или через другие белки, участвующие в переносе железа из кишечных клеток в кровь.

Ключевые слова: лактоферрин, анемия, гемоглобин, сывороточное железо.

Получено 22 декабря 2005. Пересмотр получен 23 февраля 2006. Принято 24 февраля 2006.

Опубликовано на NRC Research Press

Web site at <http://bcb.nrc.ca> 20 июня 2006.

R. Paesano, F. Torcia, E. Pacifici, V. Ebano, and M. Moscarini. Отдел акушерства и гинекологии, University of Rome "La Sapienza", Via di Grottarossa 1035, 00189 Roma, Italy.

F. Berlutti. Департамент здравоохранения, University of Rome "La Sapienza", Piazzale A. Moro 5, 00185 Roma, Italy.

P. Valenti.2 Департамент экспериментальной медицины, IIR University of Naples, Costantinopoli 16, 80138 Napoli, Italy.

1Этот документ является одним из документов, опубликованных в этом специальном выпуске,

озаглавленном 7-й Международной конференцией по лактоферрину: Структура, Функции и приложения, и прошел обычный процесс экспертной оценки журнала
2 Ведущий переписку (e-mail: piera.valenti@uniroma1.it).

Введение

Абсорбция железа у людей происходит в проксимальном тонком кишечнике (двенадцатиперстной кишке), в котором ежедневно потребляется 1-2 мг диетического железа, обеспечивая наличие железа в костном мозге. Таким образом, гомеостаз железа регулируется в первую очередь на месте абсорбции железа в кишечнике в ответ на потребности организма в железе, поскольку млекопитающие не имеют регулируемого пути выделения железа (Andrews 2000, Wessling-Resnick 2000, Frazer and Anderson 2003). Дефицит железа (ID) является наиболее распространенным дефицитом питания, а железодефицитная анемия (IDA) является наиболее частой анемией в мире (Umbreit 2005). Беременные женщины могут подвергаться риску ID и IDA из-за дополнительного количества железа, необходимого растущему плоду, плаценте и увеличенной массе эритроцитов у матери (Makrides et al., 2003). Значения гемоглобина, соответствующие 11 г / дл или менее, и общего сывороточного железа, соответствующего 30 мг / дл или менее, определяют ID и IDA, соответственно. Обычно во время беременности рекомендуется добавление железа для противодействия ID и IDA, таким образом, во избежание повышенного риска преждевременных родов (Scholl 2005).

Существует 3 возможных способа предотвращения и контроля разработки ID и IDA. Они включают диетическую диверсификацию, обогащение пищевых продуктов и индивидуальные добавки (Zlotkin 2002). Предпочтительное лечение этих патологий состоит в пероральном введении железа в виде сульфата железа. Однако большое количество сульфата железа, которое вводится пациентам с ID и IDA, связано с плохой биодоступностью неорганического железа. Кроме того, пероральное введение сульфата железа вызывает множество проблем, включая желудочно-кишечный дискомфорт, тошноту, рвоту, диарею и запор, и иногда это может повысить восприимчивость к инфекциям. Идея орального введения лактоферрина в качестве восполняющей железомолекулы очень привлекательна, даже если на сегодняшний день проведенные исследования показали противоречивые результаты, сообщая об усилении или ингибировании интестинальной абсорбции железа (Tsuji et al., 2001; Brock 2002; Hernell and Lonnerdal 2002; Уорд и Коннели, 2004). Конкретной целью нашего исследования было проверить, может ли пероральное введение лактоферрина крупного рогатого скота (bLf) стать альтернативой сульфату железа у беременных женщин, страдающих ID или IDA. Здесь мы сообщаем результаты клинического исследования с участием 300 женщин с ID или IDA, зарегистрированных на разных триместрах беременности. Эти женщины были разделены на 3 группы: первая включала женщин, отказывающихся от лечения

(контрольная группа), вторая - женщины, получавшие пероральное лечение сульфатом железа, а третья - женщина, принимавшие пероральный bLf. Результаты показали, что независимо от триместра беременности пероральное введение bLf приводит к увеличению содержания гемоглобина и общего количества железа в сыворотке по сравнению с уровнями, наблюдаемыми у женщин, получавших сульфат железа или у не получавших никакого лечения .

Материалы и методы

Лечение

Lactoferrin

Бычий лактоферрин вводили перорально как Lf100 (Dicofarm, Rome, Italy). Каждая капсула Lf100 содержала 100 мг bLf. В итальянском стандарте лечения предписан прием 1 капсулы два раза в день до приема пищи. Чистоту bLf проверяли SDS-PAGE, окрашенным нитратом серебра, и его насыщение железом соответствовало приблизительно 30%, как определено оптической спектроскопией.

Сульфат железа

Сульфат железа вводили перорально в виде феррограда (Abbott Laboratories, США). Одна таблетка содержала 520 мг сульфата железа. По итальянской рекомендации лечение состоит из 1 таблетки один раз в день.

Беременные женщины

Беременные были набраны из пациентов, наблюдавшихся в больнице S. Andrea, отдел акушерства и гинекологии Римского университета «La Sapienza». В этом клиническом испытании были зарегистрированы 300 беременных женщин в разном возрасте, способностях к деторождению и триместрах беременности, страдающих ID или IDA. Контрольной группой были беременные женщины, которые отказались от перорального приема железа. Остальные субъекты были случайным образом разделены на 2 группы. Первая группа получила стандартную итальянскую терапию, согласно гематологическому консенсусу, 520 мг сульфата железа, вводимого перорально один раз в день, а вторая группа получала 1 капсулу Lf100, вводимую перорально дважды в день. Доза 520 мг сульфата железа соответствовала 156 мг элементарного железа, добавленного в день, а доза 200 мг bLf / день соответствовала 8,8 мг ионам трехвалентного железа.

Лабораторные тесты

Гемоглобин и общий уровень железа в сыворотке оценивали по венозной крови, как

описано ранее (Meier et al., 2003). Лабораторные тесты проводились после регистрации (время 0) в пренатальной программе и после 30 дней. Испытуемые женщины были на разных стадиях беременности, классифицировались следующим образом: от 12 до 17, от 18 до 23 и от 24 до 31 недели.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием критерия Студента t для непарных данных. Значения $P < 0,01$ считались значимыми.

Результаты

В течение 12 месяцев в клиническом испытании было зарегистрировано 300 субъектов с ID или IDA. Тридцать один субъект, в конечном счете, были исключены или утрачены для процесса анализа, 4 перенесены или были утрачены для наблюдения после 30 дней приема перорального железа, 3 имели выкидыши, и 3 исключены по другим причинам. Из 259 беременных женщин 54 отказались от перорального приема железа (контрольная группа), 98 получали лечение в виде перорального сульфата железа 520 мг один раз в день и 107 по 100 мг bLf два раза в день. Для всех женщин уровень гемоглобина и общий уровень железа в сыворотке сообщались как диапазон и медианные значения во время регистрации (время 0) и после 30 дней (таблица 1). У женщин, отказывающихся от лечения, отсутствие приема железа не оказало существенного влияния на содержание гемоглобина и общего содержания железа в сыворотке у детей в возрасте 12-17 недель беременности, тогда как значительное снижение содержания гемоглобина и общего количества железа в сыворотке наблюдалось у женщин в возрасте 18-31 лет недель беременности ($P < 0,01$). У всех лечившихся женщин уровень гемоглобина и общего содержания железа в сыворотке крови значительно увеличился ($P < 0,01$) после 30 дней лечения, независимо от продолжительности беременности. Однако у беременных женщин, получавших сульфат железа, увеличение средних значений гемоглобина и общего сывороточного железа (0,9 г / дл и 8,0 мг / дл соответственно) было ниже, чем у женщин, получавших bLf (1,5 г / дл и 54,2 мг / дл соответственно).

Для оценки значимости полученных данных значения дельты рассчитывали путем вычитания медианных значений гемоглобина и общего сывороточного железа в момент времени 0 и после 30 дней с обработкой или без нее (таблица 2). Дельта-значения гемоглобина и общего сывороточного железа у беременных женщин, получавших сульфат железа или bLf, были значительно выше, чем у необработанных беременных женщин (таблица 2). Дельта-значение общего сывороточного железа, полученного в группе, обработанной bLf, по сравнению с группой обработанной железом сульфатом также было значительно выше, но уровень гемоглобина не достиг значимости (табл. 2).

Что касается побочных эффектов, из 98 женщин, получавших сульфат железа, 95% имели боль в желудке, судороги и запор, а 2% имели по меньшей мере 1 эпизод диареи. Напротив, у 107 женщин, получавших bLf, никаких побочных эффектов не наблюдалось.

Выводы

Наши результаты показывают, что у беременных женщин с ID или IDA, получавших добавку железа, уровень гемоглобина и общего количества железа в сыворотке, измеренный после 30 дней лечения, был выше, чем у беременных женщин, отказывающихся от лечения, независимо от продолжительности беременности. Женщины, получавшие bLf перорально в течение 30 дней, показали более высокие значения гемоглобина, чем те, которые наблюдались у женщин, получавших сульфат железа перорально в течение 30 дней, хотя это увеличение не достигало значимости ($P = 0,02$). Однако общие значения содержания железа в сыворотке были значительно выше у женщин, пролеченных bLf, чем у получавших сульфат железа ($P < 0,01$), несмотря на то, что количество железа, содержащегося в bLf (8,8 мг / сут), было ниже, чем у поставляемый сульфатом железа (156 мг / сут). Это первое исследование *in vivo* беременных женщин с ID или IDA, которое сообщает, что пероральное введение частично насыщенного железом bLf улучшает доставку интестинального железа лучше, чем сульфат железа. Интересно отметить, что отсутствие побочных эффектов при пероральном введении bLf привело к очень высокому согласию среди лечившихся женщин.

Такое значительно высокое увеличение общего содержания железа в сыворотке у всех пациентов, получавших bLf, позволяет предположить, что лактоферрин может влиять на гомеостаз железа. Вполне вероятно, что bLf может действовать не только путем прямой доставки железа в эпителиальные клетки кишечника через специфический рецептор связывания лактоферрина (Suzuki et al., 2005), но и с помощью более сложного механизма модуляции других белков, участвующих в переносе железа из кишечных клеток в кровь (Fleming and Bacon, 2005).

В совокупности данные побуждают нас проводить другие клинические испытания с беременными женщинами, а также с гинекологическими пациентами с ID или IDA.

Благодарности

Данное исследование поддерживается грантами PRIN2002, PRIN2004 и FIRB2001 Piera Valenti

Table 1. Hemoglobin and total serum iron values in pregnant women enrolled in a clinical trial of iron supplementation.

Subjects	Week of pregnancy	No. of subjects	Age (years)	Time 0, median value (range)		After 30 d, median value (range)	
				Hemoglobin (g/dL)	Total serum iron ($\mu\text{g/dL}$)	Hemoglobin (g/dL)	Total serum iron ($\mu\text{g/dL}$)
Refusing treatment (control group)	12–17	20	25–30	11.2 (11.0–11.4)	40.0 (33–47)	11.2 (11.0–11.5)	35.0 (30–42)
	18–23	20	28–32	11.2 (10.7–11.8)	40.0 (33–47)	10.6 (10.5–10.8)	26.5 (23–30)
	24–31	14	24–30	11.0 (10.9–11.2)	36.5 (30–43)	10.2 (10.0–10.4)	23.0 (20–26)
Receiving ferrous sulfate treatment	12–17	31	31–39	10.3 (10.0–10.7)	38.5 (33–44)	11.2 (11.0–11.5)	52.5 (45–60)
	18–23	32	30–33	10.8 (10.2–11.4)	40.0 (33–47)	11.9 (11.9–12.0)	63.0 (55–71)
	24–31	35	28–39	11.2 (10.7–11.8)	52.0 (48–56)	11.9 (11.5–12.3)	59.0 (48–70)
Receiving bLf treatment	12–17	38	25–37	11.0 (10.1–11.9)	48.5 (33–64)	12.8 (12.3–13.5)	110.0 (80–140)
	18–23	27	31–39	11.2 (10.7–11.8)	44.5 (25–64)	12.5 (12.0–13.0)	93.0 (70–116)
	24–31	42	28–37	11.1 (10.6–11.7)	46.5 (27–65)	12.8 (12.8–13.0)	97.5 (80–115)

Table 2. Delta mean values for hemoglobin and total serum iron in a clinical trial of iron supplementation.

Subjects	Delta mean values (range)	
	Hemoglobin (g/dL)	Total serum iron ($\mu\text{g/dL}$)
(a) Refusing treatment (control group)	-0.4 (0 to -0.8)	-10.2 (-0.5 to -15.5)
(b) Receiving ferrous sulfate treatment	0.9 (0.7 to 1.1)	8.0 (10.5 to 12.5)
(c) Receiving bLf treatment	1.5 (1.3 to 1.8)	54.2 (46.5 to 65.5)
P value		
(a) versus (b)	<0.01	<0.01
(a) versus (c)	<0.01	<0.01
(b) versus (c)	0.02	<0.01

Таблица 1. Гемоглобин и общее содержание железа в сыворотке у беременных женщин, включенных в клиническое исследование приема железа.

(Г / дл) Общее количество сывороточного железа (! Г / дл) Гемоглобин (г / дл) Общее количество железа (! Г / дл)

Группа отказавшаяся от лечения (контрольная группа)

Группа, получающая сульфат железа

Группа, которая принимала bLf

Таблица 2. Средние значения дельта для гемоглобина и общего сывороточного железа в клинических испытаниях добавок железа.

Средние значения дельта (диапазон) Субъекты Гемоглобин (г / дл) Общее количество железа (! Г / дл) (а) Отказ от лечения (контрольная группа) -0,4 (от 0 до -0,8) -10,2 (от -0,5 до -15,5) (b) Получение обработки сульфатом железа 0,9 (от 0,7 до 1,1) 8,0 (от 10,5 до 12,5) с) Получение обработки bLf 1,5 (1,3 до 1,8) 54,2 (от 46,5 до 65,5) Значение Р (а) против (b) <0,01 <0,01 (а) по сравнению с (c) <0,01 <0,01 (b) по сравнению с (c) 0,02 <0,01

Ссылки

- Andrews, N.C. 2000. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **1**: 75–98. doi:10.1146/annurev.genom.1.1.75. PMID: 11701625.
- Brock, J.H. 2002. The physiology of lactoferrin. *Biochem. Cell Biol.* **80**: 1–6. doi:10.1139/o01-212. PMID: 11908632.
- Fleming, R.E., and Bacon, B.R. 2005. Orchestration of iron homeostasis. *N. Engl. J. Med.* **352**: 1741–1744. doi:10.1056/NEJMp048363. PMID: 15858181.
- Frazer, D.M., and Anderson, G.J. 2003. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cells Mol. Dis.* **30**: 288–297. doi:10.1016/S1079-9796(03)00039-1. PMID: 12737947.
- Hernell, O., and Lonnerdal, B. 2002. Iron status of infants fed low iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. *Am. J. Clin. Nutr.* **76**: 858–864. PMID: 12324301.
- Makrides, M., Crowther, C.A., Gibson, R.A., Gibson, R.S., and Skeaff, C.M. 2003. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **78**: 145–153. PMID: 12816784.
- Meier, P.R., Nickerson, H.J., Olson, K.A., Berg, R.L., and Meyer, J.A. 2003. Prevention of iron deficiency anemia in adolescent and adult pregnancies. *Clin. Med. Res.* **1**: 29–36. PMID: 15931282.
- Scholl, T.O. 2005. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am. J. Clin. Nutr.* **81**: 1218S–1222S. PMID: 15883455.
- Suzuki, Y.A., Lopez, V., and Lonnerdal, B. 2005. Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell. Mol. Life Sci.* **62**: 2560–2575. doi:10.1007/s00018-005-5371-1. PMID: 16261254.
- Tsuji, S., Uehori, J., Matsumoto, M., Suzuki, Y., Matsuhisa, A., Toyoshima, K., and Seya, T. 2001. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J. Biol. Chem.* **276**: 23456–23463. doi:10.1074/jbc.M103162200. PMID: 11313366.
- Umbreit, J. 2005. Iron deficiency: a concise review. *Am. J. Hematol.* **78**: 225–231. doi:10.1002/ajh.20249. PMID: 15726599.
- Ward, P.P., and Conneely, O.M. 2004. Lactoferrin: role in iron homeostasis and host defense against microbial infection. *Biometals*, **17**: 203–208. doi:10.1023/B:BIOM.0000027693.60932.26. PMID: 15222466.
- Wessling-Resnick, M. 2000. Iron transport. *Annu. Rev. Nutr.* **20**: 129–151. doi:10.1146/annurev.nutr.20.1.129. PMID: 10940329.
- Zlotkin, S. 2002. Current issues for the prevention and treatment of iron deficiency anemia. *Indian Pediatr.* **39**: 125–129. PMID: 11867841.