

Информация для цитирования:

Суржикова Г.С., Клочкова-Абельянц С.А. БЕЛКИ-РЕГУЛЯТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ // Медицина в Кузбассе. 2022. №3. С. 36-40.

Суржикова Г.С., Клочкова-Абельянц С.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия



БЕЛКИ-РЕГУЛЯТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

Предмет исследования (наблюдения). Исследования проведены у 396 женщин в возрасте от 16 до 60 лет. 79 из них были практически здоровыми и составили контрольную группу, у 317 – выявлен анемический синдром, из них 103 женщины страдали железодефицитной анемией (ЖДА), 214 – анемией хронических заболеваний (АХЗ). Из 214 женщин с АХЗ, у 121 женщины диагностирована анемия, развившаяся на фоне ревматоидного артрита (РА), у 93 – анемия хронических заболеваний при бактериальных инфекциях (хронический тонзиллит, бактериальный эндокардит, хронический пиелонефрит).

Цель исследования – изучить значимость белков-регуляторов, участвующих в метаболизме железа в дифференциальной диагностике железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний.

Методы исследования. Методы исследования включали оценку показателей периферического звена эритронов, метаболизма железа, уровня растворимых трансферриновых рецепторов и гепсидина. Оценка запасов железа проводили по уровню сывороточного ферритина иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Orgentec diagnostika». Гепсидин-25 в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью тест-систем фирмы Peninsula Laboratories, LLC.

Основные результаты. Выявлено значимое повышение уровня растворимых трансферриновых рецепторов при ЖДА, в то время как у пациентов с АХЗ этот показатель не отличался от такового у здоровых, и был существенно ниже по сравнению с группой пациентов с ЖДА. Содержание гепсидина-25 у больных ЖДА было сниженным, в то время как у больных с АХЗ уровень гепсидина-25 был значимо высоким по сравнению с таковым у здоровых лиц и при ЖДА.

Выводы. В дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ, помимо стандартных методов оценки метаболизма железа (сывороточное железо, ОЖСС, ЛЖСС, КНТ, ферритин), появились исследования новых, регулирующих обмен железа, белков, использование которых значимо в клинической практике.

Ключевые слова: анемия железодефицитная; анемия хронических заболеваний; гепсидин; ферритин; растворимые трансферриновые рецепторы

Surzhikova G.S., Klochkova-Abelyants S.A.

Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia

PROTEINS-REGULATORS OF IRON METABOLISM IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF IRON-DEFICIENCY ANEMIA

Objective. Studies were conducted in 396 women aged 16 to 60 years. 79 of them were practically healthy and made up the control group, 317 had anemic syndrome, of which 103 women suffered from iron deficiency anemia (IDA), 214 – anemia of chronic disease (ACD). Of 214 women with ACD, 121 women were diagnosed with anemia that developed on the background of rheumatoid arthritis (RA), 93 women had anemia of chronic diseases with bacterial infections (chronic tonsillitis, bacterial endocarditis, chronic pyelonephritis).

The aim of the study is to study the significance of regulatory proteins involved in iron metabolism in the differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases.

Methods. The research methods included the assessment of indicators of the peripheral link of erythron, iron metabolism, the level of soluble transferrin receptors and hepcidin. The assessment of iron stores was carried out according to the level of serum ferritin by enzyme immunoassay using test systems from Orgentec diagnostika. Hepcidin-25 in blood serum was determined by ELISA using test systems from Peninsula Laboratories, LLC.

Results. A significant increase in the level of soluble transferrin receptors was revealed in IDA, while in patients with ACD this indicator did not differ from that in healthy people and was significantly lower compared to the group of patients with IDA. The content of hepcidin-25 in patients with IDA was reduced, while in patients with ACD the level of hepcidin-25 was significantly higher compared to that in healthy individuals and those with IDA.

Conclusions. In the differential diagnosis of IDA and ACD, in addition to standard methods for assessing iron metabolism (serum iron, TIBC, LVCC, CNT, ferritin), studies of new proteins regulating iron metabolism have appeared, the use of which is significant in clinical practice.

Key words: iron deficiency anemia; anemia of chronic diseases; hepcidin; ferritin; soluble transferrin receptors

Дефицит железа считается наиболее распространенным дефицитом микроэлементов во всем мире. По данным Росстата за 2019 г., анемия в России зарегистрирована у 1617,7 тыс. человек, среди всех анемий железодефицитная анемия занимает 75 % от всех выявленных анемий (2020).

Анализ более 8 тыс. исследований взрослого населения в процессе диспансеризации работающих или при обращении за первой медицинской помощью показал, что анемия у женщин при диспансеризации была выявлена в 12-13 % случаев, с пиком до 21-22 % в возрасте от 40 до 49 лет. У мужчин частота выявления анемии при диспансеризации составила 2,8 %, при обращении за медицинской помощью 5,1 % с пиком до 21 % в возрасте от 60 до 69 лет (данные Н.И. Стуклова, Г.И. Козинца и соавт., 2013).

Высокий уровень анемии наблюдается у беременных женщин — по данным МЗ РФ, в 2018 году распространенность анемии у беременных составила в среднем 35,6 % (к числу закончивших беременность) с наиболее высокими показателями в Сибирском (37,3 %), Приволжском (38,2 %) и Северо-Кавказском (44,2 %) федеральных округах. При анализе анемических состояний у беременных женщин г. Новокузнецка (1980-2008 гг.) отмечался значительный рост анемий. В 1982 г. было выявлено 156,2 случаев анемий на 1000 беременных, в то время как в 2003 г. фиксировались 631,4 случаев на 1000 беременных. Данные динамики в г. Новокузнецке за период 1980-2008 гг. и числа беременных с анемиями и токсикозами II второй половины беременности свидетельствуют, что число беременных с анемиями возросло более чем в 5 раз с параллельным увеличением у беременных токсикозов второй половины беременности (В.М. Коваленко, А.Я. Горбатовский, 2011).

В 2020 г. в Кузбассе впервые выявлено 5927 случаев анемий у детей, в т.ч. 4497 случаев у детей 0-14 лет, у детей в возрасте 1-3 года — 773 случая, у детей 15-17 лет — 657 случаев анемий.

Профилактика, диагностика и лечение дефицита железа является основной целью общественного здравоохранения, особенно среди женщин и детей.

Значение дефицита железа для общественного здравоохранения определяется его неблагоприятным влиянием на общее и репродуктивное здоровье женщин, течение и исходы беременности, состояние новорожденных и детей.

Цель исследования — изучить значимость белков-регуляторов, участвующих в метаболизме железа, в дифференциальной диагностике железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии хронических заболеваний (АХЗ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены у 396 женщин в возрасте от 16 до 60 лет. 79 из них были практически здоровыми и составили контрольную группу, у 317 — выявлен анемический синдром, из них 103 женщины страдали железодефицитной анемией, 214 — анемией хронических заболеваний. Из 214 женщин с АХЗ, у 121 женщины диагностирована анемия, развившаяся на фоне ревматоидного артрита (РА), у 93 — анемия хронических заболеваний при бактериальных инфекциях (хронический тонзиллит, бактериальный эндокардит, хронический пиелонефрит). Воспалительная реакция подтверждалась высоким уровнем белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), α 1-кислого гликопротеида, неоптерина у лиц с АХЗ (табл. 1).

Методы исследования включали оценку показателей периферического звена эритронов, метаболизма железа, уровня растворимых трансферриновых рецепторов и гепсидина. Оценка запасов железа проводили по уровню сывороточного ферритина иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирм «Orgentec diagnostika». Гепсидин-25 в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью тест-систем фирмы Peninsula Laboratories, LLC.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием программных пакетов «MS-EXEL», «BIOSTAT», Version 4.03. Для оценки достоверности результатов использовали t-критерий Стьюдента, критический

Таблица 1
Содержание белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у лиц с анемией хронических заболеваний

Table 1
The content of proteins of the acute phase of inflammation in the blood serum of individuals with anemia of chronic diseases

Показатели	Контрольная группа	АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах	АХЗ при РА
СРБ, мг/л	1,21 ± 0,07	90,46 ± 14,65*	32,11 ± 10,11*
α 1-кислый гликопротеид, г/л	0,71 ± 0,03	1,71 ± 0,17*	1,73 ± 0,25*
Неоптерин, нмоль/л	7,58 ± 0,27	75,67 ± 12,96*	102,72 ± 40,27*▲

Примечание: * — достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы; ▲ — достоверность различий у лиц с АХЗ при РА по сравнению с показателями у лиц с АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах.

Note: * — reliability of differences in indicators compared with the indicator of the control group; ▲ — significance of differences in persons with ACD in RA compared with the indices in persons with ACD in infectious and inflammatory processes.

уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В алгоритме диагностики дефицита железа центральным параметром для определения дефицита железа является ферритин сыворотки крови. Снижение уровня ферритина свидетельствует об истощении запасов железа.

Ферритин сыворотки целесообразно использовать для верификации латентного дефицита железа (ЛДЖ), когда показатели гемоглобина и эритроцитов в пределах нормы. ЛДЖ со временем переходит в клиническую стадию анемии, а лечение латентной стадии способно не только предотвратить развитие анемии, но и улучшить качество жизни (рис. 1).

В то же время ферритин, как острофазовый белок, при наличии активного воспалительного процесса инфекционного или неинфекционного характера у больных, может маскировать дефицит железа. Будучи белком острой фазы, ферритин недостаточно специфично отражает запасы железа в организме.

Определение ферритина сыворотки в диагностике ЖДА и других гипохромных анемий должно комбинироваться с другими показателями, такими как сывороточное Fe, общая железосвязывающая способность (ОЖСС), латентная железосвязывающая способность (ЛЖСС), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ), а также общий анализ крови и морфофункциональные показатели (МСН, МСНС, МСV).

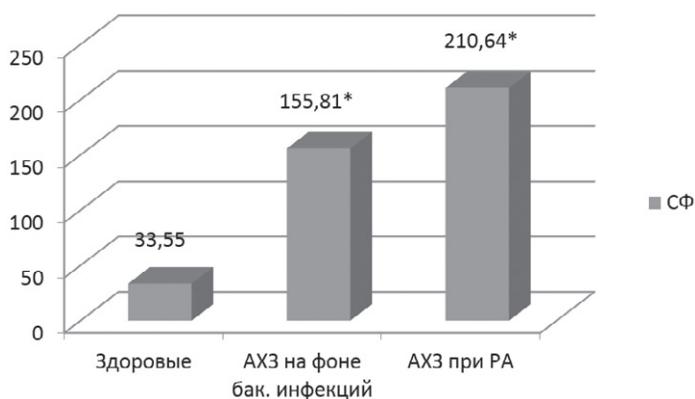
Необходимо обратить внимание на диагностические уровни ферритина сыворотки для разных категорий пациентов (табл. 2).

Согласно критериям ВОЗ, уровень ферритина менее 70 мкг/л при наличии анемии в сочетании с клиническими проявлениями воспаления расценивается как связанный с дефицитом железа (пороговый уровень).

Пороговым уровнем ферритина для выявления дефицита железа, по нашим данным, является уро-

Рисунок 1
Уровень сывороточного ферритина у лиц с анемией хронических заболеваний на фоне бактериальных инфекций и при ревматоидном артрите (* – достоверность различия по сравнению с группой здоровых лиц при $p < 0,001$)

Figure 1
Serum ferritin level in individuals with anemia of chronic disease against the background of bacterial infections and rheumatoid arthritis (* – significant difference compared with the group of healthy individuals at $p < 0.001$)



вень $< 13,6$ мкг/л (ЛДЖ < 13 мкг/л, ЖДА < 5 мкг/л) у женщин.

Показателем, указывающим на функциональный недостаток железа, и, в отличие от ферритина, не изменяющийся при инфекционно-воспалительных процессах, является уровень растворимых трансферриновых рецепторов, что в значительной степени определяет диагностическую значимость данного показателя в дифференциальной диагностике гипохромных анемий.

Транспорт железа в клетку происходит благодаря взаимодействию комплекса железо-трансферрин с цитоплазматическим рецептором (TfR), который состоит из двух трансмембранных полипептидных цепей. Молекула трансферрина с двумя атомами железа присоединяется к внешнему экстрацеллюлярному концу TfR и поглощается клеткой путем эндоцитоза. В образовавшейся везикуле происходит изменение pH, железо окисляется с Fe^{3+} на Fe^{2+} и используется для синтеза гемоглобина или сохраня-

Таблица 2
Пороговые уровни ферритина для выявления дефицита железа согласно критерия ВОЗ (2020)
Table 2
Threshold levels of ferritin for the detection of iron deficiency according to the WHO criteria (2020)

Возраст	Ферритин плазмы (мкг/л) как порог для ЛДЖ	
	Здоровые пациенты	Пациенты с инфекциями и воспалением
Младенцы (0-23 мес)	< 12	< 30
Дети до 5 лет (24-59 мес)	< 12	< 30
Дети до 5-10 лет	< 15	< 70
Подростки (10-20 лет)	< 15	< 70
Взрослые (20-59 лет)	< 15	< 70
Пожилые (60+)	< 15	< 70
Беременные женщины-	< 15 (первый триместр)	-

ется в депонированной форме. Около 80 % трансферриновых рецепторов находится на плазматической мембране эритропоэтических клеток.

Результаты наших исследований свидетельствуют о высокой диагностической значимости показателя — растворимых трансферриновых рецепторов.

Железодефицитная анемия сопровождается усилением синтеза трансферриновых рецепторов (независимо от возраста больного и длительности течения анемии), экспрессией их на мембране эритроидных клеток и увеличением освобождения в циркуляцию, где и определяется повышенный уровень растворимых трансферриновых рецепторов.

У больных с анемией хронических заболеваний при бактериальных инфекциях и аутоиммунных заболеваниях уровень растворимых трансферриновых рецепторов значимо не отличался от такового у здоровых лиц, и был существенно ниже по сравнению с уровнем растворимых трансферриновых рецепторов у больных с ЖДА (табл. 3).

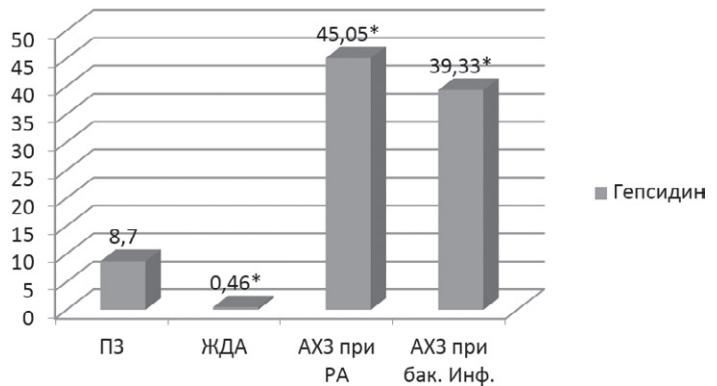
Для оценки обмена железа нами использовался ферритиновый индекс. Ферритиновый индекс — отношение концентрации растворимых рецепторов к логарифму концентрации ферритина (sTfR/log ferritin). На уменьшении величин этого индекса склывается повышение уровня ферритина при инфекционно-воспалительных процессах, поэтому оценку и расчет ферритинового индекса для обследуемых необходимо проводить с учетом результатов исследования С-реактивного белка (нормальный или повышенный уровень — ≤ 5 мг/л и ≥ 5 мг/л).

В наших исследованиях при наличии воспалительной реакции индекс снижался и был 1 и менее, при выраженном дефиците железа был > 2 . Повышение ферритинового индекса > 2 значимо отражает дефицит железа.

Универсальным регулятором метаболизма железа является пептид гепсидин. Гепсидин контролирует поступление в плазму крови железа из трех основных источников: абсорбция пищевого железа из кишечника, высвобождение из макрофагов печени и селезенки и из гепатоцитов.

Рисунок 2
Содержание гепсидина-25 при железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний (* — достоверность различия по сравнению с группой здоровых лиц при $p < 0,001$)

Figure 2
The content of hepcidin-25 in iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases (* — the significance of the difference compared with the group of healthy individuals at $p < 0.001$)



Связь между гепсидином и метаболизмом железа была впервые представлена С. Pigeon и соавт. (2001), которые доказали, что избыток железа индуцирует синтез гепсидина гепатоцитами, причем было показано, что мРНК экспрессируется не только под воздействием богатой железом диеты, но также под влиянием липополисахаридов.

При исследовании нами уровня гепсидина у практически здоровых людей уровень варьировал от 5,0 нг/мл до 12,0 нг/мл, составляя в среднем $8,07 \pm 0,2$ нг/мл. У больных ЖДА уровень гепсидина был снижен, в то время как у больных с АХБ уровень гепсидина-25 был значимо высоким по сравнению с его уровнем у здоровых лиц и при ЖДА. Повышение уровня гепсидина-25 у пациентов с АХБ не зависело от этиологии и локализации воспалительного процесса (рис. 2).

Определение уровня гепсидина является особенно ценным в случае гипохромных анемий хронических болезней, где оценка запасов железа путем исследования ферритина сыворотки неинформативна по причине парадоксального повышения уровня ферритина, связанного с нарушением механизмов утилизации и хранения железа.

Таблица 3
Растворимые трансферриновые рецепторы у здоровых лиц при анемиях различного генеза
Table 3
Soluble transferrin receptors in healthy individuals with anemia of various origins

Показатель	Контрольная группа	АХБ при инфекционно-воспалительных процессах	АХБ при РА	ЖДА
Растворимые трансферриновые рецепторы	$1,14 \pm 0,12$	$1,82 \pm 0,26$ ●	$1,33 \pm 0,11$ ●	$3,39 \pm 0,08$ *
Ртфр/лог ферритин	$0,75 \pm 0,08$	$0,81 \pm 0,06$ ●	$0,56 \pm 0,09$ ●	$4,91 \pm 0,09$ *

Примечание: * — достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы; ● — достоверность различий показателей у лиц с АХБ по сравнению с показателями при ЖДА.

Note: * — reliability of differences in indicators compared with the indicator of the control group; ● — reliability of differences in indicators in people with ACP compared with those in IDA.

Исследование гепсидина при анемиях хронических болезней дает возможность выявить пациентов, у которых развился дефицит железа. В этом случае следует ожидать снижение уровня гепсидина, поскольку гипоферремия является негативным регулятором продукции гепсидина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В дифференциальной диагностике ЖДА и АХБ, помимо стандартных методов оценки метаболизма

железа (сывороточное Fe, ОЖСС, ЛЖСС, КНТ, ферритин), появились исследования новых, регулирующих обмен железа белков, использование которых безусловно значимо в клинической практике.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Stuklov NI, Kozinets GI, Levakov SA, Ogurtsov PP. Anemia in gynecological and oncogynecological diseases. М., 2013. 240 p. Russian (Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М., 2013. 240 с.)
2. Kovalenko VM, Gorbатовskikh YaA, Misyura EA. Dynamics of clinical and ferrokinetic blood parameters in pregnant women living in conditions of environmental risk. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2011; 16(Special issue): 42-43. Russian (Коваленко В.М., Горбатовских Я.А., Мисюра Е.А. Динамика клинических и феррокинетических показателей крови у беременных, проживающих в условиях экологического риска //Вестник Ивановской медицинской академии. 2011. Т. 16, № Специальный выпуск. С. 42-43.)
3. Resolution of the council of experts on iron deficiency anemia in women. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2020; 8(4): 28-36. Russian (Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 4. С. 28-36.) DOI: 10.24411/2303-9698-2020-1404
4. Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001; 276: 7806-7810.

Сведения об авторах:

СУРЖИКОВА Галина Северьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия

КЛОЧКОВА-АБЕЛЪЯНЦ Сатеник Аршавиловна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: satenikka@mail.ru

Information about authors:

SURZHIKOVA Galina Severevna, candidate of medical sciences, docent, head of the department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia

KLOCHKOVA-ABELYANTS Satenik Arshavilovna, candidate of medical sciences, docent of the department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia. E-mail: satenikka@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: КЛОЧКОВА-АБЕЛЪЯНЦ Сатеник Аршавиловна, 654000, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Тел: 8 (3843) 32-45-19 E-mail: satenikka@mail.ru