

А.В. Гордиенко¹, В.Т. Сахин², Е.В. Крюков³,
А.В. Сотников¹, О.А. Рукавицын³

Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²1586-й Военный клинический госпиталь, Подольск

³Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва

Резюме. Выполнен сравнительный анализ показателей гемограммы, обмена железа, Ц-реактивного белка, гепцидина, растворимого рецептора трансферрина у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, сопровождающимися анемией и без нее. Пациенты, страдающие анемией, в сравнении с пациентами, не страдающими анемией, имели более низкий уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, среднего содержания гемоглобина в эритроците и средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе, железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, железосвязывающей способности сыворотки и более высокие уровни Ц-реактивного белка, гепцидина, растворимого рецептора трансферрина ($p < 0,05$). Выявлены отрицательные корреляционные связи умеренной силы между гепцидином и уровнями эритроцитов ($r = -0,41$), гемоглобина ($r = -0,3$), гематокрита ($r = -0,35$), а также с железосвязывающей способностью сыворотки ($r = -0,51$) и трансферрином ($r = -0,54$). Кроме того, отрицательные корреляционные связи умеренной силы выявлены между растворимым рецептором трансферрина и уровнем гемоглобина ($r = -0,57$), гематокритом ($r = -0,49$), коэффициентом насыщения трансферрина железом ($r = -0,47$), средним содержанием гемоглобина в эритроците ($r = -0,44$), средним объемом эритроцита ($r = -0,39$). Прямая корреляционная связь умеренной силы выявлена между растворимым рецептором трансферрина и трансферрином ($r = 0,41$) и железосвязывающей способностью сыворотки ($r = 0,38$), а также между гепцидином и ферритином ($r = 0,61$), Ц-реактивным белком ($r = 0,48$). В целом установлено развитие функционального дефицита железа у больных, страдающих анемией и злокачественными новообразованиями, а также подтверждено значение гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в генезе этой анемии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, анемия, воспаление, обмен железа, гепцидин, растворимый рецептор трансферрина, функциональный дефицит железа, Ц-реактивный белок.

Введение. По данным различных проспективных исследований, более чем у трети пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, на момент первичной диагностики заболевания и до начала противопухольевой терапии диагностируется анемия [1, 2, 9, 10]. Для верификации анемии принято использовать критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (у мужчин – число эритроцитов < 4 млн/мкл, гемоглобин < 130 г/л, гематокрит $< 39\%$, у женщин – число эритроцитов $< 3,8$ млн/мкл, гемоглобин < 120 г/л, гематокрит $< 36\%$). Уменьшение уровня гемоглобина ассоциируется со снижением работоспособности, функциональной активности, когнитивной функции [14] и выживаемости [16]. Анемия у онкологических больных имеет многокомпонентный характер и включает в себя такие факторы, как острую или хроническую кровопотерю вследствие повреждения опухолью окружающих тканей, метастатическую инфильтрацию костного мозга с угнетением эритропоэза, гемолиз, дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, почечную недостаточность [3, 7]. Также появляется все большее число исследований, в которых показано значение дефицита железа, приводящее к его недостаточному поступлению в эритробласты с развитием клиники железодефицитной анемии [8]. Установлено положительное воздействие

лечения препаратами железа на уровень гемоглобина у этой категории больных [5]. Необходимо различать функциональный и абсолютный дефицит железа. Абсолютный дефицит железа устанавливается при концентрации ферритина менее 100 мкг/л в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом $< 20\%$ [4]. Уровень ферритина более 100 мкг/л в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом $< 20\%$ свидетельствует о развитии функционального дефицита железа. В настоящее время недостаточно изучен вопрос дефицита железа у больных, страдающих солидными злокачественными новообразованиями, поскольку не исследован необходимый лабораторный спектр показателей обмена железа [7, 13]. Трансферрин служит для транспортировки железа в ткани, испытывающие в нем потребность, синтезируется в клетках печени в соответствии с количеством железа в организме (чем меньше железа, тем больше трансферрина синтезируется). Трансферрин переносит железо, как попавшее в организм с пищей, так и высвобожденное из депо (макрофагов). Для транспортировки железа в клетку из его комплекса с трансферрином необходим трансферриновый рецептор, связывающий трансферрин. После этого связывания комплекс трансферрин-трансферриновый рецептор погружается в клетку, где при низком рН из него

высвобождается железо. Белки же (трансферрин и трансферриновый рецептор) не разрушаются, а возвращаются в процесс рециркуляции. Установлено, что уровень растворимого рецептора трансферрина значимо выше у онкологических больных с наличием анемии в сравнении с пациентами без анемии [11].

Синтезируемый печенью гепцидин – основной циркулирующий в крови регулятор всасывания железа и распределения его в тканях [6]. Гепцидин контролирует основные пути поступления железа в плазму, вызывая деградацию белка ферропортина, транспортера железа в энтероцитах, утилизацию железа макрофагами и стимуляцию высвобождения железа, хранящегося в гепатоцитах. Его концентрация негативно коррелирует с доступностью железа для клеток организма (чем больше экспрессия гепцидина, тем железо менее доступно) [6]. Гепцидин регулирует содержание железа в плазме, в свою очередь – экспрессия гепцидина регулируется количеством железа в организме, а вернее – потребностью в нем.

Высокая распространенность и большое значение анемии для прогноза и качества жизни у пациентов, страдающих злокачественными опухолями, делают актуальным изучение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в этой группе.

Цель исследования. Изучить состояние обмена железа и уточнить роль гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Обследованы 63 пациента со II–IV стадией злокачественного новообразования, лечившиеся в 1586 Военном клиническом госпитале Минобороны России с 2016 по 2017 г. Из них 41 человек страдал анемией (34 мужчины и 7 женщин, средний возраст $67,1 \pm 9,9$ лет), 22 человека не страдали анемией (17 мужчин и 5 женщин, средний возраст $60,2 \pm 14,9$ лет). Распределение по нозологии: 13 – рак желудка, 1 – рак пищевода, 3 – рак двенадцатиперстной кишки, 1 – меланома, 12 – рак толстой кишки, 10 – рак прямой кишки, 9 – рак молочной железы, 3 – рак яичников, 2 – без выявленного источника, 7 – рак легкого, 2 – рак поджелудочной железы. Определялись концентрации эритроцитов, гемоглобина, гематокрита (ГК), среднего объема эритроцитов (СОБЭ), среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците (ССГЭ), средней концентрации гемоглобина в эритроцитарной массе (СКГЭ) на анализаторе «Sysmex XS-500i» (Япония). Референтные значения (р. зн.) составляют: для СОБЭ – 80–100 фл, для ССГЭ – 27–31 пг, для СКГЭ – 30–38 г/дл (или 300–380 г/л), для ГК – 44–48% (мужчины), 36–42% (женщины). Определение уровня сывороточного железа (р. зн. – 8–32 мкмоль/л), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) (р. зн. – 44–76 мкмоль/л), ферритина (р. зн. – 20–250 мкг/л), Ц-реактивного белка (ЦРБ) (р. зн. – 0–35 мг/л), коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) (феррозиновым методом), вычисляемого по формуле: сывороточное железо, деленное на ОЖСС (р. зн. – 20–50%), – проводили на

автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus Au 480» фирмы «Beckman Coulter» (Соединенные Штаты Америки – США) в соответствии с инструкцией. Уровень трансферрина (р. зн. – 2,15–3,8 г/л) определяли на автоматическом анализаторе «Siemens Admia 1200» фирмы «Diamond Diagnostics» (США) на основании инструкции. Концентрация растворимого рецептора трансферрина (PPT) изучалась на анализаторе «ACCESS» фирмы «BeckmanCoulter» (США). Концентрация гепцидина исследовалась на фотометре «Charity» фирмы «Пробанаучприбор» (Россия).

Для исследуемых показателей рассчитывали среднее арифметическое (M) и межквартильный интервал (LQ–UQ). Достоверность различий между исследуемыми выборками определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Критерии различий считали достоверными при статистической значимости (p) менее 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали вычисление коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований была создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что пациенты, страдающие анемией, в сравнении с пациентами, не страдающими анемией, имели более низкий уровень гемоглобина, эритроцитов, ГК, ССГЭ и СКГЭ ($p < 0,05$). Уровни лейкоцитов, тромбоцитов, СОБЭ в исследуемых группах не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$), таблица 1.

У пациентов, страдающих анемией, в сравнении с пациентами, не страдающими анемией, был выявлен низкий уровень железа, КНТ, ОЖСС и более высокие уровни ЦРБ, гепцидина, PPT ($p < 0,05$). Уровни ферритина, трансферрина в исследуемых группах не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$), таблица 2.

Между гепцидином и уровнями лейкоцитов, тромбоцитов, СОБЭ, ССГЭ, СКГЭ установлены слабые корреляционные связи ($r < 0,3$). В то же время отрицательные корреляционные связи умеренной силы выявлены между гепцидином и уровнями эритроцитов ($r = -0,41$), гемоглобина ($r = -0,3$), ГК ($r = -0,35$). Между PPT и уровнем эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СКГЭ также выявлены слабые корреляционные связи ($r < 0,3$). Отрицательные корреляционные связи умеренной силы выявлены между PPT и уровнем гемоглобина ($r = -0,57$), ГК ($r = -0,49$), СОБЭ ($r = -0,39$), ССГЭ ($r = -0,44$), таблица 3. Наличие взаимосвязей между уровнями гепцидина, PPT и гемоглобина, эритроцитов и некоторых цветовых индексов свидетельствует об их влиянии на развитие анемии у данной категории пациентов.

Прямая корреляционная связь умеренной силы выявлена между гепцидином и ферритином ($r = 0,61$), ЦРБ ($r = 0,48$), слабая – с железом и КНТ ($r < 0,3$). Отрицательная корреляционная связь умеренной силы

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови у обследованных пациентов, М (LQ–UQ)

Показатель	Пациенты, страдающие анемией	Пациенты, не страдающие анемией	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,2 (6,6–12,9)	7,5 (6,1–8,7)	$p > 0,05$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,6 (3,2–4)	4,6 (4,3–5,1)	$p < 0,05$
Гемоглобин, г/л	96,5 (87–109)	135,7 (125–151,5)	$p < 0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	369,9 (239–493)	322,8 (259,5–349,5)	$p > 0,05$
ГК, %	30,1 (26,9–33,8)	40 (36,5–44,5)	$p < 0,05$
СОБЭ, фл	84,4 (75,7–90,7)	86,6 (81,6–91,3)	$p > 0,05$
ССГЭ, пг	26,9 (24,8–29)	29,4 (27,2–31,6)	$p < 0,05$
СКГЭ, г/л	318,8 (302,5–331)	338,8 (327,5–350)	$p < 0,05$

Таблица 2

Показатели обмена железа, ЦРБ у обследуемых пациентов, М (LQ–UQ)

Показатель	Пациенты, страдающие анемией	Пациенты, не страдающие анемией	p
Железо, мкмоль/л	5,5 (2,9–7,7)	10,9 (7,9–14,7)	$p < 0,05$
ОЖСС, мкмоль/л	50,2 (39–60)	64,2 (55,5–73)	$p < 0,05$
КНТ, %	11,4 (5,1–14,3)	17,7 (12,5–23,7)	$p < 0,05$
Ферритин, мкг/л	308,2 (38,8–559,9)	188,3 (36,1–303,4)	$p > 0,05$
Трансферрин, г/л	2,2 (1,6–2,7)	2,3 (1,7–2,6)	$p > 0,05$
ЦРБ, мг/л	103,7 (32,1–155)	34,5 (9,3–65,7)	$p < 0,05$
Гепцидин, нг/мл	47,8 (50–57,8)	33,6(21,1–50)	$p < 0,05$
PPT, нмоль/л	30,7(16,4–63,3)	17,3(14,9–19,2)	$p < 0,05$

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между концентрацией гепцидина, PPT и показателями гемограммы, $p < 0,05$

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин	Лейкоциты	Тромбоциты	ГК	СОБЭ	ССГЭ	СКГЭ
Гепцидин	-0,57	-0,3	0,07	-0,12	-0,35	-0,16	-0,13	0,04
PPT	-0,2	-0,57	0,02	0,05	-0,49	-0,39	-0,44	-0,21

выявлена между гепцидином и ОЖСС ($r = -0,51$) и трансферрином ($r = -0,54$), таблица 4.

Кроме того, прямая корреляционная связь умеренной силы выявлена между PPT и ОЖСС ($r = 0,38$), трансферрином ($r = 0,41$), отрицательная корреляционная связь умеренной силы – с коэффициентом насыщения трансферрина железом ($r = -0,47$). Между PPT и концентрацией железа, ферритина, ЦРБ выявлена слабая корреляционная связь ($r < 0,3$).

Между концентрацией гепцидина и PPT выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы ($r = -0,39$).

В целом у больных, страдающих анемией, диагностируется преимущественно анемия легкой степени тяжести. У них выявлено снижение уровня железа, что в

совокупности с повышенной концентрацией ферритина и снижением коэффициента насыщения трансферрина железом свидетельствует о развитии функционального дефицита железа. На это указывает достаточное количество железа в депо, но невозможность его высвобождения для синтеза гемоглобина. Более высокие концентрации гепцидина и PPT у пациентов, страдающих анемией, могут подтверждать их значение в патогенезе анемии. Выявленные повышенные концентрации ферритина, ЦРБ свидетельствуют о наличии активного воспаления.

Выявленные отрицательные корреляционные связи между гепцидином и показателями красной крови подтверждают его отрицательное регуляторное влияние на синтез гемоглобина [6]. Наличие корреляционной связи между гепцидином и ОЖСС, ферритином, трансфер-

Таблица 4

Взаимосвязи между гепцидином, PPT, показателями обмена железа и ЦРБ, $p < 0,05$

Показатель	Железо	ОЖСС	КНТ	Ферритин	Трансферрин	ЦРБ
Гепцидин	-0,02	-0,51	0,09	0,61	-0,54	0,48
PPT	-0,17	0,38	-0,47	-0,11	0,41	0,13

рином, ЦРБ доказывает его влияние на обмен железа, а также его значение как острофазового показателя.

Увеличение PPT у больных, страдающих анемией, носит компенсаторный характер и является следствием развивающегося дефицита железа. Полученные корреляционные связи между PPT и ОЖСС, КНТ подтверждают взаимосвязи между рецептором и обменом железа у обследованных больных. Наличие взаимосвязи между PPT и КНТ указывает на возможность исследования концентрации этого рецептора для диагностики функционального дефицита железа [15]. Вполне закономерным представляется отсутствие корреляционных связей между PPT и ферритином, а также ЦРБ, так как этот рецептор в отличие от гепцидина не относят к острофазовым показателям, поскольку он не изменяется при воспалении и зависит только от запасов железа [12].

Заключение. Полученные данные подтверждают развитие функционального дефицита железа у больных, страдающих анемией и злокачественными новообразованиями, а также доказывают значение гепцидина и PPT в генезе этой анемии. Установлено отрицательное влияние гепцидина на концентрацию гемоглобина и эритроцитов, а также определена его роль как острофазового показателя. Напротив, доказано, что растворимый рецептор трансферрина не зависит от белков острой фазы, выявлена его взаимосвязь с состоянием обмена железа. Для оценки возможности терапевтического воздействия на гепцидин и PPT с целью коррекции анемии у больных со злокачественными новообразованиями необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Анемии / под ред. О.А. Рукавицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.
2. Богданов, А.Н. Анемический синдром и его особенности у пациентов пожилого и старческого возраста / А.Н. Богданов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2015. – № 28 (1). – С. 124–131.
3. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 143–149.
4. Beguin, Y. Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients / Y. Beguin // Haematologica. – 2002. – № 87. – P. 1209–1221.
5. de Castro, J. Iron deficiency in patients with solid tumours: prevalence and management in clinical practice / J. de Castro [et al.] // Clin Transl Oncol. – 2014. – Vol. 16, № 9. – P. 823–828.
6. Ganz, T. Heparin and iron homeostasis. Biochimica et Biophysica / T. Ganz [et al.] // Acta. – 2012. – Vol. 1823. – P. 1434–1443.
7. Grotto, H.Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis / H.Z. Grotto // Med Oncol. – 2008. – Vol. 25. – P. 12–21.
8. Ludwig, H. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia / H. Ludwig [et al.] // Ann Oncol. – 2013. – Vol. 24. – P. 1886–1892.
9. Ludwig, H. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients / H. Ludwig [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40. – P. 2293–2306.
10. Macciò, A. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study / A. Macciò [et al.] // Haematologica. – 2015. – Vol. 100, № 1. – P. 124–132.
11. Park, S. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients / S. Park [et al.] // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, № 40. – P. 42803–42812.
12. Speeckaert, M.M. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor / M.M. Speeckaert [et al.] // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2010. – Vol. 47. – P. 213–228.
13. Steinmetz, H.T. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients / H.T. Steinmetz [et al.] // Support Care Cancer. – 2010. – Vol. 19. – P. 261–269.
14. Steinmetz, T.A. Prospective observational study of anaemia management in cancer patients - results from the German Cancer Anaemia Registry / T. Steinmetz [et al.] // Eur. J. Cancer Care. – 2011. – Vol. 20, № 4. – P. 493–502.
15. Suominen, P. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia / P. Suominen [et al.] // Arthritis & Rheumatology. – 2000. – Vol. 43. – P. 1016–1020.
16. Waters, J.S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy / J.S. Waters [et al.] // J. Clin Oncol. – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 601–603.

A.V. Gordienko, V.T. Sakhin, E.V. Kryukov, A.V. Sotnikov, O.A. Rukavitsyn

The importance of iron metabolism, hepcidine and soluble transferrin receptor in pathogenesis of anemia in patients with solid tumors

Abstract. A comparative analysis of hemogram parameters, iron metabolism, C-reactive protein, hepcidin, soluble transferrin receptor in patients with malignant neoplasms, accompanied by anaemia and without it. Patients with anaemia compared with non-anaemic patients had lower haemoglobin, erythrocyte, hematocrit, mean corpuscular haemoglobin and mean corpuscular haemoglobin concentration, iron, iron transferrin saturation, total iron-binding capacity, and higher levels C-reactive protein, hepcidin, soluble transferrin receptor ($p < 0,05$). Negative correlations of moderate strength between hepcidin and erythrocyte levels ($r = -0,41$), hemoglobin ($r = -0,3$), hematocrit ($r = -0,35$), and total iron-binding capacity ($r = -0,51$) and transferrin ($r = -0,54$). In addition, negative correlations of moderate strength were revealed between the soluble transferrin receptor and hemoglobin level ($r = -0,57$), hematocrit ($r = -0,49$), iron transferrin saturation ($r = -0,47$), mean corpuscular hemoglobin ($r = -0,44$), mean corpuscular volume ($r = -0,39$). A direct correlation of moderate strength was found between the soluble transferrin receptor and transferrin ($r = 0,41$) and total iron-binding capacity ($r = 0,38$), as well as between hepcidin and ferritin ($r = 0,61$), C-reactive protein ($r = 0,48$). In general, the development of functional iron deficiency in patients with anaemia and malignant neoplasms has been established, and the value of hepcidin and soluble transferrin receptor in the genesis of this anaemia has been confirmed.

Keywords: malignant neoplasms, anaemia, inflammation, iron metabolism, hepcidin, soluble transferrin receptor, functional iron deficiency, C-reactive protein.

Контактный телефон: +7-916-314-31-11; e-mail: SahinVT@yandex.ru