

© Е.С.Лапина, М.М.Батюшин, 2016
УДК [616.12 – 008.331.1 + 616.61 – 008.64 – 085.38] – 036.82

Е.С. Лапина^{1,2}, М.М. Батюшин³

РАСТВОРИМЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ТРАНСФЕРРИНА И ФЕРРИТИНОВЫЙ ИНДЕКС В ОЦЕНКЕ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹Кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета, ²Ростовская областная клиническая больница; ³кафедра внутренних болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

E.S. Lapina^{1,2}, M.M. Batiushin³

SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTOR AND FERRITIN INDEX IN EVALUATION OF IRON METABOLISM IN HEMODIALYSIS PATIENTS

¹Department of internal disease №1 Rostov State Medical University; ²Rostov regional clinical hospital; ³Department of internal disease №2 Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить особенностей феррокинетики у диализных пациентов с учетом уровня растворимых рецепторов трансферрина и ферритинового индекса. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 100 пациентов с хронической болезнью почек С5Д стадии, получавших гемодиализ, среди них 51 женщина и 49 мужчин, средний возраст которых составил 53,4±15,8 года. Всем больным был выполнен комплекс клинико-лабораторных исследований. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Повышение концентрации растворимых рецепторов трансферрина наблюдалось у 44% пациентов, что может быть обусловлено дефицитом железа и усилением эритропоэза в ответ на терапию эритропоэтином. При этом уровень гемоглобина не был взаимосвязан с концентрацией растворимых рецепторов трансферрина. Определение характера анемии с учетом ферритинового индекса позволило выявить более высокую частоту встречаемости анемии хронического заболевания (92,5%), чем при использовании традиционного подхода с учетом уровня ферритина и насыщения трансферрина (функциональный дефицит железа у 9% пациентов). При этом сочетание анемии хронического заболевания с железодефицитом сопряжено с более низкой концентрацией железа и высоким уровнем гепсидина. Продemonстрировано отрицательное влияние гипоальбуминемии на уровень железа, насыщения трансферрина и растворимых рецепторов трансферрина ($p<0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У диализных пациентов для комплексной оценки обмена железа целесообразно выполнять исследование растворимых рецепторов трансферрина и расчет ферритинового индекса, которые позволяют оценить патогенетические механизмы формирования анемического синдрома.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, феррокинетика, растворимые рецепторы трансферрина, ферритиновый индекс

ABSTRACT

THE AIM: to study features of ferrokinetic in hemodialysis patients according to the level of soluble receptors of transferrin and ferritin index. **PATIENTS AND METHODS.** Research included 100 patients with chronic kidney disease 5D stage receiving hemodialysis, among them 51 women and 49 men, mean age was 53,4±15,8 years. All patients were performed complex clinical and laboratory tests. **RESULTS.** The increasing concentration of soluble transferrin receptors was observed in 44% of patients that can be caused by iron deficiency and increased erythropoiesis in response to therapy with erythropoietin. The level of hemoglobin is not varied depending on the concentration of soluble transferrin receptors. The estimation of genesis of anemia based on the ferritin index allowed to identify a higher frequency of anemia of chronic disease (92,5%) than using the traditional approach based on the level of ferritin and transferrin saturation (functional iron deficiency in 9% of patients). The combination of anemia in chronic disease with iron deficiency associated with low iron concentration and a high level of hepcidin. The negative role of hypoalbuminemia on the iron level, transferrin saturation and soluble receptor of transferrin was demonstrated ($p<0.05$). **CONCLUSION.** In dialysis patients for a comprehensive evaluation of iron metabolism, it is advisable to perform a study of soluble transferrin receptors and the calculation of ferritin index, which allow to assess the anemic syndrome formation pathogenetic mechanisms.

Key words: anemia, chronic kidney disease, ferrokinetic, soluble receptors of transferrin, ferritin index.

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7(918)501-88-01, e-mail: batjushin-m@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП), в том числе ее терминальная стадия, рассматриваются как важная медико-социальная проблема, что обусловлено их значительной распространенностью, высокой стоимостью лечения, риском развития осложнений, смертностью [1–3]. Анемия является одним из наиболее распространенных осложнений ХБП и, согласно современным данным, наблюдается у каждого второго больного (47%), при этом ее частота обратно соотносится со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4].

Патогенетические механизмы анемии при ХБП многочисленны, однако, ведущая роль принадлежит дефициту образования гликопротеидного ростового фактора эритроцитов — эритропоэтина и истощению доступного для эритропоэза пула железа [4, 5]. При этом феррокинетика представляет сложную систему взаимодействия ряда регуляторных механизмов, транспортных белков, депо-форм, значение которых и взаимосвязи активно изучаются, дополняясь новыми данными [6]. Так, в исследованиях продемонстрировано, что поступление железа в клетку осуществляется при взаимодействии комплекса железо–трансферрин со специфическим мембранным рецептором, который экспрессируется большинством клеток организма, но преимущественно клетками эритрона (80%) [7]. Пополнение внутриклеточного пула железа приводит к повышению синтеза ферритина для создания депо и уменьшению образования рецептора трансферрина в результате воздействия внутриклеточных регуляторных белков на мРНК ферритина и рецептора трансферрина. Соответственно в условиях дефицита железа запускается обратная реакция: повышение продукции специфического рецептора и снижение синтеза ферритина. Подобный ответ отмечается при активации эритропоэза, в том числе и на стимулирующее действие эритропоэтином [8]. Также для оценки обмена железа может быть использован интегративный показатель — ферритиновый индекс, расчет которого осуществляется исходя из уровня растворимых рецепторов трансферрина и ферритина в сыворотке крови. Указанный индекс рассматривается как лабораторный критерий для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального дефицитов железа в рамках железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания соответственно, а также ответа на эритропоэз-стимулирующую терапию [9, 10]. Причем оба этих параметра: уровень рас-

творимых рецепторов и ферритиновый индекс у пациентов с ХБП продемонстрировали большую чувствительность, чем ферритин и насыщение трансферрина [9, 11].

Таким образом, целью нашего исследования было изучение особенностей феррокинетики у диализных пациентов с учетом уровня растворимых рецепторов трансферрина и ферритинового индекса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 пациентов с ХБП С5д стадии, получающих программный гемодиализ (ГД), средний возраст которых составил $53,4 \pm 15,8$ года, среди них 51 женщина и 49 мужчин. Всем больным процедуру гемодиализа осуществляли на аппаратах «BBraun Dialogue Plus» (Германия) с использованием бикарбонатной буферной диализной жидкости и полисульфоновых высокопоточных диализных мембран с площадью поверхности от 1,5 до 2,3 м² в следующем режиме: три раза в неделю по 4,5 ч, при этом диализная доза (Kt/v) соответствовала критериям адекватности и составила $1,41 \pm 0,08$, продолжительность заместительной почечной терапии $20,1 \pm 21,9$ мес (минимум 2 и максимум 115 мес).

Пациентам проведены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови с подсчетом эритроцитарных индексов, биохимический анализ крови с определением параметров белкового обмена, воспалительных маркеров, показателей феррокинетики, в том числе определение сывороточного уровня гепсидина-25, растворимых рецепторов трансферрина методом количественного ИФА («Luminex MAGPIX», США) и расчет ферритинового индекса по формуле $sTfR/IgFer$, где sTfR — растворимые рецепторы трансферрина (мг/л), Fer — ферритин (мкг/л).

Статистический анализ выполняли с помощью программ «Microsoft Office Excel 2010» («Microsoft Corp.», США) и «STATISTICA 7.0» («StatSoft Inc.», США). Результаты представлены в виде средняя арифметическая (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). При нормальном распределении выборки для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального — критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ при нормальном распределении выборки осуществляли с помощью коэффициента Пирсона, при несимметричном — коэффициента Спирмена. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Нулевую ста-

тистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Повышение концентрации растворимых рецепторов трансферрина наблюдалось у 44% пациентов, что может быть обусловлено дефицитом железа и усилением эритропоэза в ответ на терапию эритропоэтинами. Уровень растворимых рецепторов трансферрина статистически значимо не варьировал в группах пациентов в зависимости от степени тяжести анемии и достижения целевого уровня гемоглобина (табл. 1).

При оценке типа нарушений обмена железа применено два подхода: первый – в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) [12], второй – в зависимости от ферритинового индекса. Исходя из рекомендаций KDIGO (2012) по уровню ферритина и насыщению трансферрина, абсолютный дефицит железа был выявлен у 28 % пациентов, функциональный – у 9%, дефицит железа не определялся у 63% больных, причем в представленных группах отмечена вариабельность ряда показателей феррокинетики (табл. 2).

Ферритиновый индекс, соответствующий анемии хронического заболевания (<1), был выявлен у 92,5% пациентов ($0,57 \pm 0,17$, $n=74$), характерный для сочетания анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии (1–2) – у 7,5% пациентов ($1,14 \pm 0,11$, $n=6$). Ферритиновый индекс, превы-

шающий 2, не был выявлен ни у одного пациента, что говорит об отсутствии у обследованных больных изолированной железодефицитной анемии. Изменения показателей обмена железа в зависимости от значения ферритинового индекса статистически не различались и представлены в табл. 3.

Недостаточность питания играет важную роль в формировании анемии, что также необходимо учитывать в отношении феррокинетики. В ходе исследования установлена достоверная разница в значениях ряда показателей обмена железа и концентрации альбумина в соответствии с критериями K. Kalantar-Zadeh и соавт. (2001) [13] (табл. 4).

Оценка системного воспаления проводилась с учетом уровня С-реактивного белка (СРБ), причем у 57% пациентов данный показатель превышал референсные значения. Однако статистически значимых различий по показателям феррокинетики у пациентов с нормальным и повышенным уровнем СРБ отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных результатов, представляет интерес то обстоятельство, что оценка характера анемии с учетом ферритинового индекса свидетельствует о более высокой распространенности именно функционального дефицита железа, отсутствии пациентов с изолированным (абсолютным) дефицитом микронутриента. При этом сочетание АХЗ с железодефицитом сопряжено с

Таблица 1

Показатели обмена железа в группах пациентов с анемией различной степени тяжести и в зависимости от достижения целевого уровня гемоглобина

Показатель	Степень тяжести анемии			
	Нормальный уровень гемоглобина	Гемоглобин более 90 г/л, но менее нормы	Гемоглобин 70–90 г/л	Гемоглобин менее 70 г/л
Растворимые рецепторы трансферрина, нмоль/л ($n=80$)	$37 \pm 10,7$ ($n=8$)	$37,9 \pm 13,1$ ($n=48$)	$38,6 \pm 13,3$ ($n=18$)	$29,1 \pm 8,5$ ($n=6$)
Достижение целевого уровня гемоглобина				
	Гемоглобин менее 100 г/л	Гемоглобин 100–120 г/л		Гемоглобин более 120 г/л
Растворимые рецепторы трансферрина, нмоль/л ($n=80$)	$35,2 \pm 12,4$ ($n=34$)	$38,8 \pm 13,7$ ($n=33$)		$39,1 \pm 10,3$ ($n=13$)

Таблица 2

Показатели феррокинетики у пациентов с дефицитом железа и без него

Показатель	Дефицита железа нет	Абсолютный дефицит железа	Функциональный дефицит железа
Железо сыворотки*, мкмоль/л ($n=100$)	$14,09 \pm 4,53$ ($n=63$)	$12,01 \pm 6,19$ ($n=28$)	$7,39 \pm 1,46$ ($n=9$)
Гепсидин, нг/мл** ($n=70$)	$7,08 \pm 2,27$ ($n=44$)	$7,66 \pm 2,45$ ($n=20$)	$8,88 \pm 2,24$ ($n=6$)
Растворимые рецепторы трансферрина**, нмоль/л ($n=80$)	$37,1 \pm 12,0$ ($n=52$)	$39,2 \pm 13,06$ ($n=22$)	$32,08 \pm 17,16$ ($n=6$)
Ферритиновый индекс** ($n=80$)	$0,71 \pm 0,26$ ($n=22$)	$0,58 \pm 0,19$ ($n=52$)	$0,51 \pm 0,28$ ($n=6$)

* Н-тест=20,3, $p < 0,0001$, $\chi^2=13,9$, $p=0,001$; ** $p > 0,05$ (дисперсионный анализ ANOVA).

Таблица 3

Показатели обмена железа в зависимости от ферритинового индекса

Показатель	АХЗ	АХЗ+ЖДА
Железо сыворотки, мкмоль/л (n=80)	13,3±5,2 (n=74)	11,5±2,8* (n=6)
Гепсидин, нг/мл (n=70)	7,3±2,4 (n=59)	7,8±2,3* (n=6)
Трансферрин, г/л (n=80)	1,8±0,4 (n=74)	2,2±0,7* (n=6)

* $p < 0,05$ (дисперсионный анализ ANOVA), АХЗ – анемия хронического заболевания, ЖДА – железодефицитная анемия.

Таблица 4

Изменения показателей феррокинетики в зависимости от уровня альбумина

Показатель	Альбумин	
	<35 г/л	>35 г/л
Железо, мкмоль/л ($p=0,001$)	8,6±2,6	13,4±5,2
Насыщение трансферрина, %	19,9±6,7	30,6±12,0*
Растворимые рецепторы трансферрина, нмоль/л	28,1±13,1	38,2±12,3*
Ферритиновый индекс ($p=0,04$)	0,47±0,23	0,63±0,22

* $p < 0,05$.

более низкой концентрацией железа и высоким уровнем гепсидина, что свидетельствует в пользу роли гепсидина как отрицательного регулятора обмена железа, обуславливающего формирование анемии при ХБП [14, 15].

Более чем у половины пациентов установлено наличие системного воспаления по уровню СРБ, однако, ассоциации значения СРБ и показателей феррокинетики в исследовании выявлено не было, что не соотносится с литературными данными, свидетельствующими в пользу отрицательной роли воспаления в процессе формирования дефицита железа [16]. Подобные особенности, вероятно, обусловлены тем обстоятельством, что СРБ является важным, но не единственным маркером воспаления. Наличие гипоальбуминемии ассоциировано у пациентов с ХБП с дефицитом железа сыворотки, низким значением насыщения трансферрина и растворимых рецепторов трансферрина, что обусловлено негативным влиянием синдрома мальнутриции на активность эритропоэза [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У диализных пациентов для комплексной оценки обмена железа целесообразно выполнять исследование растворимых рецепторов трансферрина и расчет ферритинового индекса, которые позволяют уточнить патогенетические механизмы формирования анемического синдрома.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (грант 0007957).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National 'ny'e rekomendacii. khronicheskaja bolezнь' почек: osnovny'e printcipy' skринinga, diagnostiki, profilaktiki i podhody' k lecheniiu. *Nefrologiia* 2012; 16(1): 89-115]
2. Смирнов АВ, Румянцев АШ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. XXI век – время интегративной нефрологии *Нефрология* 2015; 19 (2): 22-26 [Smirnov AV, Rumiantsev ASH, Dobronravov VA, Kaiukov IG. XXI vek – vremia integrativnoi' nefrologii *Nefrologiia* 2015; 19 (2): 22-26]
3. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decrease kidney function in adult. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (91): 1-12
4. Mc Clellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1501–1510
5. Милованов ЮС, Милованова ЛЮ, Козловская ЛВ. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения. *Клин нефрология* 2010; 6: 7-18 [Milovanov JuS, Milovanova LJ, Kozlovskaja LV. Nephrogenic anemia: pathogenesis, prognostic value, principles of treatment. *Klinicheskaja nefrologija* 2010; 6: 7-18]
6. Лапина ЕС, Батюшин ММ, Гуржиева КС и др. Метаболизм железа и гепсидина у пациентов с хронической болезнью почек С5Д стадии. *Нефрология* 2015; 5 (19): 81-85 [Lapina ES, Batiushin MM, Gurzhiya KS et al. Iron and hepsidin metabolism in patients with chronic kidney disease 5D stage. *Nefrologija* 2015; 5 (19): 81-85]
7. Feelders RA, Kuiper-Kramer EPA, Henk G van Eijk. Structure, Function and Clinical Significance of Transferrin Receptors. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2005; 37 (1): 1–10
8. Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010 Dec; 47(5-6): 213-28. doi: 10.3109/10408363.2010.550461
9. Tarng DC, Huang TP. Determinants of circulating soluble transferrin receptor level in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Jun; 17(6): 1063-1069
10. Castel R, Tax MG, Droogendijk J et al. The transferrin/log(ferritin) ratio: a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(8): 1343-9. doi: 10.1515/cclm-2011-0594
11. Chen YC, Hung SC, Tarng DC. Association Between Transferrin Receptor–Ferritin Index and Conventional Measures of Iron Responsiveness in Hemodialysis Patients. *Am J Kid Dis* 2006; 47 (6): 1036-1044
12. Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/Anemia%20GL%20Full%20Russian%20Translation.pdf (дата обращения: 13.01.2016) [Clinical Practice Guidelines KDIGO for anemia in chronic kidney disease 2012 (appeal date 13.01.2016)]
13. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (6): 1251–1263
14. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hepsidin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep* 2015; 35(3). pii: e00192. doi: 10.1042/BSR20150014
15. Swinkels DW, Wetzels JF. Hepsidin: a new tool in the

management of anaemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2008 Aug; 23(8): 2450-3. doi: 10.1093/ndt/gfn267

16. Lukaszyk E, Lukaszyk M, Koc-Zórawska E et al. Iron Status and Inflammation in Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40(4): 366-373. doi: 10.1159/000368512.

17. Garibotto G, Sofia A, Saffioti S et al. Amino acid and protein metabolism in the human kidney and in patients with chronic kidney disease. *Clin Nutr* 2010 Aug; 29(4): 424-33. doi: 10.1016/j.clnu.2010.02.005

Сведения об авторах:

Лапина Екатерина Сергеевна

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №1. Тел.: +7 (863) 222-04-25; e-mail: ekaterina_s_lazareva@mail.ru

Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», гематологическое отделение. Тел.: +7 (863) 224-23-57; e-mail: ekaterina_s_lazareva@mail.ru

Ekaterina S. Lapina MD

344022, Rostov-on-Don, the lane Nakhichevansky, 29. Rostov State Medical University, Department of internal diseases № 1. Phone: +7(863)222-04-25; e-mail: ekaterina_s_lazareva@mail.ru

344015, Rostov-on-Don, Blagodatnaja Street, 170, Rostov regional clinical hospital. Phone: +7 (863) 224-23-57, e-mail: ekaterina_s_lazareva@mail.ru

Проф. Батюшин Михаил Михайлович

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7 (918) 501-88-01, e-mail: batjushin-m@rambler.ru

Prof. Mikhail M. Batiushin MD, PhD, DMedSci
344022 Rostov-on-Don, the lane Nakhichevansky, 29. Rostov State Medical University, Department of internal diseases № 2. Phone: +7 (918) 501-88-01, batjushin-m@rambler.ru

Поступила в редакцию: 30.03.2016 г.

Принята в печать: 30.06.2016 г.