

В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ
 У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Одним из основных патогенетических механизмов развития анемического синдрома у онкологических больных является перераспределение железа в клетки макрофагальной системы. Поступающее в организм и высвобождающееся из эритроцитов железо накапливается в макрофагах в виде ферритина. Перенос железа от клеточного ферритина к трансферрину нарушается, что влечет за собой снижение уровня сывороточного железа. Развивается перераспределительный, или функциональный, дефицит железа. Это приводит к снижению его доставки к эритрокарицитам костного мозга, нарушению эритропоэза и анемии. Дифференциальная диагностика анемий должна включать современные методы, объективно отражающие метаболизм железа, такие, как определение ферритина и растворимых рецепторов трансферрина.

Ключевые слова: онкологические больные, анемический синдром, ферритин, трансферрин.

Анемический синдром у больных с хроническими заболеваниями, в том числе и у онкологических больных, получил название «анемии при хронических заболеваниях». Анемия при хронических заболеваниях занимает второе место по распространенности после железодефицитной анемии [2; 6].

При всем многообразии патогенетических механизмов анемии при хронических заболеваниях (угнетение эритропоэза, нарушение метаболизма железа, действие гуморальных ингибиторов эритропоэза) одним из основных является перераспределение железа в клетки макрофагальной системы [3]. Поступающее в организм и высвобождающееся из эритроцитов железо переходит главным образом в депо, т. е. в макрофаги, где накапливается в виде ферритина. При этом нарушается перенос железа от клеточного ферритина к трансферрину, что влечет за собой снижение уровня сывороточного железа. Развивается перераспределительный, или функциональный, дефицит железа. Он приводит к снижению доставки железа к эритрокарицитам костного мозга, нарушению эритропоэза и развитию анемии [5; 6].

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе анемий у онкологических больных, объясняет важность их дифференциальной диагностики. Основной целью первого этапа диагностического поиска является определение патогенетического варианта анемии, т. е. основного механизма, обуславливающего снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина. На следующем этапе диагностики выявляют заболевание, лежащее в основе анемического синдрома, другими словами, определяют непосредственную причину анемии.

Автоматические анализаторы крови, которыми оснащены современные клинико-диагностические лаборато-

рии, дают объективную информацию о состоянии кроветворения больного. Алгоритм дифференциальной диагностики анемии при хронических заболеваниях должен базироваться не только на оценке количественных показателей крови (числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина, лейкоцитарной формулы, СОЭ), но и на умении врача интерпретировать ряд качественных характеристик эритроцитов, таких, как MCV (средний объем эритроцитов), MCH (среднее количество гемоглобина в эритроцитах), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), RDW (распределение эритроцитов по объему), и морфологические характеристики эритроцитов (анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, базофильная пунктация, тельца Жолли и т. д.). Правильная интерпретация условий развития анемии и основных диагностических критериев, а также использование доступных лабораторных тестов существенно облегчают диагностический поиск.

Снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов позволяет только констатировать диагноз анемии, в то время как перечисленные выше показатели дают важную информацию о величине эритроцитов, насыщенности их гемоглобином, об однородности популяции эритроцитов, т. е. помогают дифференцировать микро-, макро- или нормоцитарную анемию, гипо-, нормо- или гиперхромную, оценить анизоцитоз (разнородность объема эритроцитов). Гематологические анализаторы способны представлять результаты анализа тысяч клеток в виде гистограмм — распределений клеток по размерам. На распечатках результатов отмечается возможная патология, например «Aniso» (анизоцитоз), «Miso» (микроцитоз), «Macro» (макроцитоз), «Huro» (гипохромия), «Hureg» (гиперхромия).

Отклонения от нормального распределения эритроцитов в большинстве случаев требуют микроскопии мазка крови. Анизо- и пойкилоцитоз — неспецифические признаки любой анемии: чем тяжелее анемия, тем выражен-

нее эти изменения эритроцитов. Одновременное определение числа лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы позволяет выявить ряд заболеваний системы крови, которые могут сопровождаться анемией [5; 7].

При наличии отклонений врач-морфолог проводит микроскопию мазка крови. При этом дополнительно уточняют лейкоцитарную формулу, описывают морфологию клеток, отмечают пойкилоцитоз (различия формы клеток), клеточные включения и т. д. На основании этой информации лечащий врач определяет тип анемии. Клинические данные, получаемые при опросе и физикальном исследовании, в сочетании с результатами анализа периферической крови составляют основу для предположительного диагноза. Однако врач не может ограничиваться этим этапом диагностики и не должен назначать лечение, пока не будет поставлен окончательный диагноз. С точки зрения диагностики и лечения очень важно дифференцировать железодефицитную анемию от перераспределительного дефицита железа, наблюдаемую при анемии при хронических заболеваниях.

Для дифференциальной диагностики истинного и перераспределительного дефицита железа используют определение сывороточного ферритина (белки, связывающие железо), которое позволяет судить о запасах железа в организме). Уровень ферритина обычно повышен при анемии при хронических заболеваниях. Это существенно, поскольку назначение препаратов железа в этом случае может ухудшить состояние больного. Определение концентрации ферритина в сыворотке позволяет дифференцировать железодефицитную анемию от других анемий. Высокий уровень ферритина характерен для воспалительных и инфекционных заболеваний, а также для злокачественных опухолей. Избыток железа в организме очень опасен. Он приводит к развитию интоксикации, повышению уровня активных форм кислорода. В связи с этим очень важно оценивать интегральный показатель содержания железа в организме и его метаболизма, которым является ферритин.

Уровень ферритина в сыворотке исследуют иммунометрическим методом. Как уже отмечалось выше, этот показатель позволяет судить об общих запасах железа в организме [8; 9]. У здоровых уровень ферритина в сыворотке составляет 20—350 нг/мл. Снижение уровня ниже 10 нг/мл свидетельствует о железодефицитной анемии, в то время как при избыточном накоплении железа концентрация ферритина может возрастать до нескольких тысяч нанограммов на 1 мл.

Ферритином называют целый ряд родственных железосодержащих белков, отличающихся по структуре и метаболизму, но имеющих сходные физико- и иммунохимические свойства. У здоровых людей ферритин присутствует в сыворотке в незначительном количестве, которое, кроме того, зависит от пола и возраста. Уровень ферритина в сыворотке прямо пропорционален запасу железа в организме [1].

Выраженное снижение сывороточной концентрации железа свидетельствует о его дефиците в организме. Однако для диагностики латентного дефицита железа этого исследования недостаточно. Это обусловлено, с одной стороны, значительной изменчивостью уровня железа в сыворотке: существуют возрастные и половые

различия, а также колебания в течение суток (циркадные ритмы). С другой стороны, нельзя, к сожалению, не признать, что большинство методов определения концентрации железа в сыворотке ненадежны.

Если принять во внимание, что большую часть наших пациентов составляют или пожилые, или больные, имеющие многочисленную сопутствующую патологию, придется признать, что изолированный дефицит железа является скорее редкостью, чем правилом. Следовательно, у онкологических больных необходимо с осторожностью оценивать показатели, традиционно используемые для определения запасов железа (в том числе и уровень ферритина). Кроме того, необходимы другие исследования, позволяющие диагностировать функциональный дефицит железа.

В последнее время для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии при хронических заболеваниях проводят исследование уровня растворимых рецепторов трансферрина. Железодефицитная анемия сопровождается усилением синтеза этих рецепторов, повышением их экспрессии на поверхности клеток и высвобождением в кровь.

Приблизительно 80% рецепторов трансферрина находится на плазматической мембране созревающих эритроидных клеток [10]. Число рецепторов, находящихся на поверхности эритроидных клеток, является основным фактором, определяющим захват железа во время их дифференцировки. Пик экспрессии рецепторов трансферрина приходится на промежуточные стадии созревания нормобластов, когда число рецепторов достигает 800 000 на одну клетку. Плотность рецепторов трансферрина на поверхности клеток — предшественников эритроцитов повышается по мере дифференцировки клеток вплоть до ретикулоцитов. В зрелых эритроцитах экспрессия рецепторов практически отсутствует [14; 16; 18]. Из этого можно сделать следующий практический вывод: при трансфузии консервированных эритроцитов уровень гемоглобина быстро повышается. Однако если латентный дефицит железа сохраняется, уровень растворимых рецепторов трансферрина остается повышенным.

Поверхностные рецепторы составляют лишь часть от общего числа рецепторов трансферрина, наблюдается постоянное перемещение рецепторов между мембраной и цитоплазмой клетки [15]. Экспериментально доказано, что, подобно другим мембранным белкам, рецепторы трансферрина присутствуют в сыворотке в виде фрагментов трансмембранного рецептора. Под действием протеаз от рецептора отщепляется и попадает в кровь стабильный пептидный фрагмент, который и называется растворимым рецептором трансферрина. По сравнению с полным трансмембранным рецептором растворимый рецептор не имеет цитоплазматического и трансмембранного доменов. Уровень растворимых рецепторов трансферрина отражает экспрессию рецепторов трансферрина в организме [17]. У здоровых детей 1—3 лет уровень растворимых рецепторов трансферрина в сыворотке выше ($4,61 \pm 1,04$ нг/мл), чем у детей 10—15 лет ($3,71 \pm 0,71$ нг/мл) и взрослых ($3,84 \pm 0,72$ нг/мл) [11; 18].

Определение растворимых рецепторов трансферрина в рамках дифференциальной диагностики, в частности при железодефицитной анемии, описано J. D. Cook и

соавт. [12]. Позже показано, что исследование растворимых рецепторов трансферрина позволяет различить железодефицитную анемию и анемию при хронических заболеваниях [4; 8; 13]. При изолированном дефиците железа уровни ферритина и растворимых рецепторов трансферрина меняются разнонаправленно: уровень ферритина снижается, а содержание растворимых рецепторов трансферрина повышается. Напротив, при анемии при хронических заболеваниях уровень ферритина нормальный или высокий, а содержание растворимых рецепторов трансферрина снижено.

Таким образом, анемический синдром у онкологических больных — это сложный симптомокомплекс, дифференциальная диагностика которого должна базироваться на лабораторных данных, включающих не только определение количественных и качественных показателей крови, но и современные исследования метаболизма железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Г. И. Ферритин как маркер железодефицитной анемии и опухолевый маркер // Коммерческая биотехнология. — 2004. — С. 1—15.
2. Бредер В. В., Горбунова В. А., Бесова Н. С. Анемия при злокачественных заболеваниях // Совр. онкол. — 2002. — Т. 4, №3. — С. 134—136.
3. Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т. и др. Лабораторная диагностика анемий. — М.: РМАПО, 2001. — 83 с.
4. Кармян Н. А., Казанец Е. Г., Айвазова Д. Х. и др. Растворимые рецепторы трансферрина: значение в диагностике анемий // Клин. лабор. диагн. — 2003. — №4. — С. 40—42.
5. Козинец Г. И. Физиологические системы организма человека, основные показатели. — М.: Триада-Х, 2000. — 143 с.

6. Павлов А. Д., Морцакова Е. Ф. Этиология и патогенез анемий при злокачественных новообразованиях // Вопр. гематол., онкол. и иммунол. в педиатрии. — 2004. — Т. 3, №1. — С. 50—55.
7. Погорелов В. М., Козинец Г. И., Ковалева Л. Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. — М.: МИА, 2004. — 173 с.
8. Baynes R. D., Cook J. D. Current issues in iron deficiency // Curr. Opin. Hematol. — 1996. — Vol. 3, N 3. — P. 145—149.
9. Bezwoda W. R. The relationship between marrow iron stores, plasma ferritin concentrations and iron absorption // Scand. J. Haematol. — 1979. — Vol. 22. — P. 113—120.
10. Brook J. H., Holliday J., Pippard M. et al. Iron metabolism in health and disease. — London, 1994. — P. 485.
11. Choi J., Im M., Pai S. sTFR concentration during normal pregnancy // Clin. Chem. — 2000. — Vol. 46. — P. 725—727.
12. Cook J. D., Skikne B. S., Baynes R. D. Serum transferrin receptor // Ann. Rev. Med. — 1993. — Vol. 44. — P. 63.
13. Flowers C. H., Skikne B. S., Covell A. M. et al. The clinical measurement of serum transferrin receptor // J. Lab. Clin. Med. — 1989. — Vol. 114. — P. 368—377.
14. Haynes B. F. Human T-lymphocyte antigens as defined by monoclonal antibodies // Immunol. Rev. — 1981. — Vol. 57. — P. 127—161.
15. Jandel J. H., Katz J. H. The plasma cell cycle of transferrin // J. Clin. Invest. — 1963. — Vol. 42. — P. 314—326.
16. Lu J. P., Hayashi K., Awai M. Transferrin receptor expression in normal, iron-deficient and iron-overloaded rats // Acta Pathol. Jpn. — 1989. — Vol. 39. — P. 759—764.
17. Rzik S., Beguin U. Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass of tissue receptors // Exp. Hematol. — 2001. — Vol. 29. — P. 677—685.
18. Thorstensen K., Egeberg K., Romslo I. et al. Variations in serum erythropoietin and transferrin receptor during phlebotomy therapy of hereditary hemochromatosis: A case report // Eur. J. Haematol. — 1991. — Vol. 47. — P. 219—222.

Поступила 16.01.2006

V. N. Blindar, G. N. Zubrikhina

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIAS IN CANCER PATIENTS

Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

Iron redistribution into macrophage system is a major pathogenetic mechanism of anemia syndrome in cancer patients. Iron received by the body or released from red cells is stored in macrophages as ferritin. Iron transfer from cellular ferritin to transferrin is impaired and serum iron levels decrease. Redistributive or functional iron deficiency therefore develops. This results in decreased iron transport to bone marrow erythrokaryocytes, erythropoiesis impairment and anemia. Differential diagnosis of anemias should include up-to-date tests that objectively assess iron metabolism, such as ferritin and soluble transferrin receptor measurements.

Key words: cancer patients, anemia syndrome, ferritin, transferrin.