

Статья поступила в редакцию 2.07.2019 г.

Клочкова-Абелянц С.А., Суржикова Г.С.

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

## ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ И АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

**Цель исследования** – оценить информативность современных методов исследования обмена железа в алгоритме дифференциальной диагностики гипохромных анемий.

**Материалы и методы исследования.** Исследованы 296 женщин в возрасте от 16 до 60 лет с анемическим синдромом, из них у 103 женщин выявлена железодефицитная анемия (ЖДА), у 193 – анемия хронических заболеваний (АХЗ). Контрольную группу составили 79 практически здоровых женщин. Исследование гематологических показателей периферической крови проводили общепринятыми методами с оценкой морфофункциональных показателей эритроцитов. Растворимые трансферриновые рецепторы (рТФР) и содержание гепсидина-25 определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» и Peninsula Laboratories, LLS.

**Основные результаты.** Выявлено достоверное повышение уровня рТФР у лиц с ЖДА по сравнению с группой лиц, страдающих АХЗ ( $p = 0,000$ ). Обнаружен крайне низкий уровень гепсидина при ЖДА –  $0,46 \pm 0,03$  нг/мл, в то время как у лиц с АХЗ содержание гепсидина было повышено и в среднем составило 45,05 и 39,33 нг/мл при АХЗ на фоне РА и при инфекционно-воспалительных процессах, соответственно, против  $8,7 \pm 0,31$  нг/мл у здоровых лиц ( $p = 0,000$ ).

**Выводы.** Определение количества растворимых трансферриновых рецепторов в значительной степени повышает уровень дифференциальной диагностики ЖДА и функционального дефицита железа. Исследование уровня гепсидина является особенно ценным в случаях АХЗ, где оценка запасов железа по уровню ферритина сыворотки неинформативна по причине парадоксального повышения уровня ферритина, связанного с нарушением механизмов утилизации и хранения железа.

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

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

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

### IRON DEFICIENCY ANEMIA AND ANEMIA OF CHRONIC DISEASES: SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS AND PROSPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

**Objective** – to evaluate the information content of modern methods for studying iron metabolism in the algorithm for the differential diagnosis of hypochromic anemias.

**Materials and methods.** A total of 296 women aged 16 to 60 years with an anemic syndrome were examined, of which 103 women had IDA, and 193 had AHZ. The control group consisted of 79 healthy women.

The study of hematological parameters of peripheral blood was performed by standard methods with the evaluation of morphofunctional parameters of erythrocytes. Soluble transferrin receptors (rTFR) and the content of hepcidin-25 were determined by an enzyme immunoassay method using test systems of JSC Vector-Best and Peninsula Laboratories, LLS.

**Main results.** A significant increase in the rTFR level was found in patients with IDA compared with the group of individuals suffering from AHD ( $p = 0.000$ ). An extremely low level of hepcidin was found in IDA –  $0.46 \pm 0.03$  ng/ml, while in individuals with AHZ, the content of hepcidin was increased, averaged 45.05 and 39.33 ng/ml in AHZ against RA and in infectious and inflammatory processes, respectively, against  $8.7 \pm 0.31$  ng/ml in healthy individuals ( $p = 0.000$ ).

**Conclusions.** Determining the amount of soluble transferrin receptors significantly increases the level of differential diagnosis of iron and iron deficiency and functional iron deficiency. The study of hepcidin levels is particularly valuable in cases of AHZ, where the assessment of iron reserves in terms of serum ferritin levels is not informative due to the paradoxical increase in ferritin levels associated with impaired iron utilization and storage mechanisms.

**Key words:** iron deficiency anemia; chronic disease anemia; soluble transferrin receptors; hepcidin

По распространенности среди анемий одно из ведущих мест занимают гипохромные анемии – железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ) [1, 2]. Большое

разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемий, делает важной проблему дифференциальной диагностики этих гипохромных анемий для решения вопроса о целесообразности проведения ферротерапии.

Основной патогенетический механизм в развитии гипохромных анемий – дефицитный эритропоэз с нарушением дифференцировки эритроидных клеток и созревания эритроцитов, всегда сопровождающийся нарушением обмена железа: нарушения

#### Корреспонденцию адресовать:

КЛОЧКОВА-АБЕЛЪЯНЦ Сатеник Аршавиловна,  
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,  
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.  
Тел.: +7 (3843) 32-45-19. E-mail: satenikka@mail.ru

всасывания и/или использования железа (ЖДА), нарушения утилизации железа (талассемия, сидеро-бластные анемии), нарушения реутилизации железа (АХЗ) [2]. В связи с этим, исследование показателей метаболизма железа является обязательным при определении генеза гипохромной анемии имеет ряд ограничений: лабильность показателей, зависимость от наличия воспалительного процесса, возраста пациента.

**Цель исследования** — оценка информативности современных методов исследования обмена железа в алгоритме диагностики гипохромных анемий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 296 женщин в возрасте от 16 до 60 лет с анемическим синдромом, из них у 103 женщин выявлена ЖДА, у 193 — АХЗ, при этом у 121 женщины диагностирована анемия, развившаяся на фоне ревматоидного артрита (РА), у 72 — АХЗ при бактериальных инфекциях (хронический тонзиллит, бактериальный эндокардит, хронический пиелонефрит). Контрольную группу составили 79 практически здоровых женщин.

Исследование гематологических показателей периферической крови проводили общепринятыми методами с оценкой морфофункциональных показателей (MCV, MCH, MCHC, RDW). Кроме стандартных методов исследования обмена железа — сывороточное железо (СЖ), ОЖСС, сывороточный ферритин (СФ), — проводили исследование рТФР и уровня гепсидина-25. Растворимые трансферриновые рецепторы (рТФР) исследовали иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест». Содержание гепсидина-25 определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем Peninsula Laboratories, LLS.

Математическая обработка данных проведена с помощью прикладных программ «Microsoft Excel»-2000, «Biostat», Version 4.03. Результаты обрабатывали с помощью t-критерия Стьюдента и определяли значимость различий (p). Разницу двух сравниваемых величин считали достоверной при  $p < 0,05$ . Для проверки гипотезы о «нормальности» распределения признака у сравниваемых групп использовали критерий Колмогорова-Смирнова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты гематологических исследований свидетельствуют о гипохромном и микроцитарном

характере анемий у обследованных пациентов с ЖДА и АХЗ (табл. 1). На фоне сниженного сывороточного железа при ЖДА и АХЗ повышены уровни общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС) у больных ЖДА, в то время как при АХЗ эти показатели были снижены относительно здоровых женщин и больных ЖДА (табл. 2).

Поскольку истощение запасов железа является этапом формирования ЖДА, то снижение уровня ферритина является одним из значимых признаков железодефицитного характера гипохромных анемий. 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 (табл. 2).

Помимо показателей обмена железа в организме, важным является как транспорт железа к органам и клеткам, так и поступление железа в клетки.

Одним из современных методов в оценке поступления железа в клетки является определение концентрации растворимых трансферриновых рецепторов. Рецептор трансферрина — это трансмембранный белок, гомодимер, состоящий из двух идентичных субъединиц с молекулярным весом 95 кДа, соединенных между собой дисульфидными связями. У каждой субъединицы имеется N-концевой цитоплазматический домен, состоящий из 61 аминокислотного остатка, короткий трансмембранный участок и большой внеклеточный домен, включающий 671 аминокислотный остаток. Растворимый рецептор трансферрина (рТФР) является продуктом протеолиза трансферринового рецептора в определенном сайте внеклеточного домена. Отщепленные мономеры рТФР можно определить в плазме или сыворотке. Отмечается устойчивая корреляция между общим количеством клеточных трансферриновых рецепторов и концентрацией рТФР в плазме или сыворотке [3].

Результаты наших исследований свидетельствуют о высокой диагностической эффективности теста. При ЖДА отмечается значимое повышение уровня растворимых рецепторов к трансферрину, что отражает компенсаторное увеличение экспрессии трансферриновых рецепторов на клеточных мембранах при уменьшении внутриклеточных запасов железа ( $p = 0,000$ ). У больных с анемией хронических заболеваний, при бактериальных инфекциях и при РА, уровень растворимых трансферриновых рецепторов значимо не отличался от такового у здоровых

### Сведения об авторах:

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

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

Таблица 1  
Показатели гемограммы у пациентов с железodefицитной анемией и анемией хронических заболеваний  
Table 1  
Hemogram indicators in patients with iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases

Показатель	Контрольная группа	ЖДА	АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах	АХЗ при РА
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,18 $\pm$ 0,05	3,57 $\pm$ 0,07*	3,23 $\pm$ 0,28*	3,52 $\pm$ 0,13*
HGB, г/л	135,88 $\pm$ 3,08	90,14 $\pm$ 1,99*	91,00 $\pm$ 7,55*	103,00 $\pm$ 3,87*●
HCT, %	36,88 $\pm$ 1,1	29,09 $\pm$ 0,71*	25,4 $\pm$ 2,89*	27,02 $\pm$ 1,35*
MCV, фл	89,15 $\pm$ 1,38	74,8 $\pm$ 1,18*	76,00 $\pm$ 3,88*	76,67 $\pm$ 2,99*
MCH, пг	33,15 $\pm$ 0,31	23,46 $\pm$ 0,64*	26,8 $\pm$ 1,97*	27,99 $\pm$ 1,22*●
MCHC, г/дл	37,44 $\pm$ 0,55	31,28 $\pm$ 0,6*	34,1 $\pm$ 0,89*●	35,22 $\pm$ 0,047*●
RDW, %	11,09 $\pm$ 0,11	14,29 $\pm$ 0,4*	16,53 $\pm$ 0,92*●	15,59 $\pm$ 0,62*
Ретикулоциты, ‰	6,47 $\pm$ 0,4	9,03 $\pm$ 0,69*	6,38 $\pm$ 0,34●	8,03 $\pm$ 0,21*●

**Примечание:** \* – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы; ● – достоверность различий показателей у лиц с АХЗ по сравнению с ЖДА.

**Note:** \* – reliability of differences in performance compared with the indicator of the control group; ● – reliability of differences in indicators in individuals with AHZ compared with IDA.

Таблица 2  
Показатели метаболизма железа у пациентов с железodefицитной анемией и анемией хронических заболеваний  
Table 2  
Indicators of iron metabolism in patients with iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases

Показатель	Контрольная группа	ЖДА	АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах	АХЗ при РА
СЖ, мкмоль/л	20,4 $\pm$ 1,02	8,44 $\pm$ 0,32*	11,07 $\pm$ 1,9*	9,52 $\pm$ 1,0*
ОЖСС, мкмоль/л	65,68 $\pm$ 1,83	80,96 $\pm$ 1,25*	53,24 $\pm$ 4,5*●	49,65 $\pm$ 6,56*●
ЛЖСС, мкмоль/л	44,53 $\pm$ 1,87	71,41 $\pm$ 1,45*	42,91 $\pm$ 4,38●	38,42 $\pm$ 8,02●
КНТ, %	32,32 $\pm$ 1,84	11,4 $\pm$ 0,52	14,99 $\pm$ 2,73*	16,74 $\pm$ 2,02*●
СФ, нг/мл	33,55 $\pm$ 2,59	4,91 $\pm$ 0,66	155,81 $\pm$ 24,56	210,64 $\pm$ 30,1

**Примечание:** \* – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы; ● – достоверность различий показателей у лиц с АХЗ по сравнению с ЖДА.

**Note:** \* – reliability of differences in performance compared with the indicator of the control group; ● – reliability of differences in indicators in individuals with AHZ compared with IDA.

лиц и был существенно ниже по сравнению с уровнем растворимых трансферриновых рецепторов у больных ЖДА (табл. 3).

При оценке индекса, объединяющего параметры растворимых трансферриновых рецепторов и ферритина сыворотки крови – рТФР/log ферритин – отмечалось значимое повышение его при ЖДА против такового у здоровых лиц и при АХЗ (табл. 3). Повышение этого индекса > 1,5-2 является индикатором истинного дефицита железа и свидетельствует об истощении депонированного железа [3].

В течение последних лет широко обсуждается роль гепсидина, как ключевого регулятора метаболизма железа. Гепсидин-25 – гормоноподобный пептид, состоящий из 25 аминокислотных остатков,

синтезируемый исключительно в ткани печени, впервые был обнаружен и описан в 2001 году как антибактериальный пептид, способный повреждать мембрану бактерий [4]. Однако, как было выяснено в последние годы, роль гепсидина в организме значительно многограннее, чем только антибактериальная защита. В ряде научных работ представлены данные о повышении продукции гепсидина при воспалении, о связи между гепсидином и метаболизмом железа.

При исследовании гепсидина-25 у больных с ЖДА нами выявлено значительное снижение его уровня. Содержание гепсидина-25 в сыворотке крови больных ЖДА в среднем составило 0,46  $\pm$  0,03 нг/мл против 8,7  $\pm$  0,31 нг/мл у здоровых

#### Information about authors:

KLOCHKOVA-ABELYANTS Satenik Arshavilovna, candidate of medical sciences, docent, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: satenikka@mail.ru

SURZHIKOVA Galina Severevna, candidate of medical sciences, docent, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

Таблица 3  
**Растворимые трансферриновые рецепторы при гипохромных анемиях различного генеза**  
**Table 3**  
**Soluble transferrin receptors with hypochromic anemia of various origins**

Показатель	Контрольная группа	АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах	АХЗ при РА	ЖДА
Растворимые трансферриновые рецепторы	1,14 ± 0,12	1,82 ± 0,26•	1,33 ± 0,11•	3,39 ± 0,08*
pТФР/log ферритин	0,75 ± 0,08	0,81 ± 0,06•	0,56 ± 0,09•	4,91 ± 0,09*

**Примечание:** \* – достоверность различий показателей по сравнению с показателем контрольной группы; • – достоверность различий показателей у лиц с АХЗ по сравнению с ЖДА.

**Note:** \* – reliability of differences in performance compared with the indicator of the control group; • – reliability of differences in indicators in individuals with AHZ compared with IDA.

лиц, в то время как у больных с АХЗ уровень гепсидина-25 был значимо высоким по сравнению с его уровнем у здоровых лиц и у пациентов с ЖДА ( $p = 0,000$ ), в среднем составил 45,05 нг/мл и 39,33 нг/мл при АХЗ на фоне РА и при инфекционно-воспалительных процессах, соответственно. Повышение уровня гепсидина-25 у пациентов с АХЗ не зависело от этиологии и локализации воспалительного процесса.

Полученные результаты исследований свидетельствуют, что при синдроме макрофагальной активации у больных с РА и при бактериальных инфекциях гепсидин способствует повышенной секвестрации железа и блокированию железа в макрофагах. Отсутствие и снижение мобилизации железа из клеток макрофагальной системы приводит к низкому уровню железа сыворотки, железодефицитному эритропоэзу и анемии.

Гепсидин проявил себя как высокоинформативный показатель метаболизма железа, он может быть использован в алгоритме дифференциальной диагностики ЖДА и функционального дефицита железа. Увеличение уровня гепсидина-25 более 11,81 нг/мл характерно для АХЗ. У практически здоровых лиц содержание гепсидина варьировало в пределах 4,33-11,81 нг/мл [5]. Определение гепсидина имеет важное практическое значение: некорректная оценка пациента с АХЗ как имеющего дефицит железа (на основании исследования железа сыворотки) влечет за собой неэффективное лечение препарата-

ми железа с риском развития осложнений и, прежде всего, активации основного процесса.

## ВЫВОДЫ:

1. Определение количества pТФР в значительной степени повышает уровень дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ. Повышение уровня pТФР является адекватным показателем дефицита железа в организме и должен использоваться в алгоритме дифференциальной диагностики этих гипохромных анемий.

2. Гепсидин – эффективный маркер для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ с синдромом макрофагальной активации. Определение уровня гепсидина является особенно ценным в случаях анемий хронических заболеваний, где оценка запасов железа путем исследования ферритина сыворотки неинформативна по причине парадоксального повышения уровня ферритина, связанного с нарушением механизмов утилизации и хранения железа.

## 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:

- Kazyukova TV. Indicators of ferrokinetics in infectious and inflammatory diseases in young children. *Pediatrics*. 2004; (3): 42-48. Russian (Казюкова Т.В. Показатели феррокинетики при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей раннего возраста // Педиатрия. 2004. № 3. С. 42-48.)
- Vorobiev AP. Anemic syndrome in clinical practice. M.: Newdiamed, 2001. 165 p. Russian (Воробьев А.П. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001. 165 с.)
- Surzhikova GS, Klochkova-Abelyants SA. Soluble transferrin receptors in the differential diagnosis of hypochromic anemia. *Polytrauma*. 2013; (3): 62-65. Russian (Суржикова Г.С., Ключкова-Абельянц С.А. Растворимые трансферриновые рецепторы в дифференциальной диагностике гипохромных анемий // Политравма. 2013. № 3. С. 62-65.)
- Park CH, Valore EV, Waring AJ. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem*. 2001; 276: 7806-7810.
- Surzhikova GS, Klochkova-Abelyants SA. Method for differential diagnosis of iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases. Patent for invention (N 2566282), 2015. Russian (Суржикова Г.С., Ключкова-Абельянц С.А. Способ дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний // Патент на изобретение № 2566282. 2015.)

