

Растворимый рецептор трансферрина («soluble transferrin receptor»): новый параметр для определения статуса железа

Александр Лапин (A. Lapin), Вена, Австрия

Sozialmedizinisches Zentrum Sophienspital der Stadt Wien

Представлен новый лабораторный параметр в оценке и диагностике анемии — растворимый рецептор трансферрина (sTfR).

Рассмотрена его значимость в оценке анемии и железодефицитного состояния при анемии хронических заболеваний.

Представлены клинические ситуации, при которых наблюдается значительное и небольшое повышение sTfR в сыворотке крови больных, а также снижение уровня sTfR.

Делается вывод, что определение концентрации sTfR станет более важным параметром в оценке статуса железа, чем определение ферритина.

Анемию (от греческого "η ανημία" — безкровие) упрощенно можно рассматривать как следствие функционального недостатка гемоглобина. Полагают, что четверть населения в мире страдает от анемии [3]. Терапия анемии является повседневной задачей клиницистов при лечении гериатрических пациентов, число которых в развитых странах увеличивается. В тоже время в соответствии с мнением известных руководств по гериатрии, функция костного мозга, в отличие от многих систем организма остается неизменной до преклонного возраста [2, 6, 7]

Несомненно, особый интерес клиницистов представляет выявление латентной фазы анемии, когда ее вторичные эффекты, например, повреждение слизистой оболочки не зашли слишком далеко и существует шанс успешного применения железосодержащих препаратов.

Обычно для диагностики латентной фазы анемии лечащий врач заказывает в лаборатории определение так называемого статуса железа, что подразумевает анализ параметров, характеризующих основные этапы метаболизма железа:

- концентрация железа в сыворотке (плазме) крови;
- уровень трансферрина и насыщение трансферрина железом;
- концентрация ферритина сыворотки крови.

Железо в сыворотке (плазме) крови

Содержание железа в сыворотке крови составляет 0,2-0,5% всего железа в организме, поэтому, измеряя его концентрацию для установления «статуса железа», мы имеем дело с «верхушкой айсберга». Выраженное снижение концентрации железа в сыворотке крови может быть отмечено при дефиците железа в организме, но для диагностики латентной анемии недостаточно определения содержания железа в сыворотке крови. Это обусловлено, с одной стороны, широким диапазоном вариабельности показателя: отмечены возрастные и половые различия в уровне железа сыворотки крови, а также колебания в течение суток (циркадные ритмы). С другой стороны, нельзя, к сожалению, не признать, что большинство методов для определения концентрации железа, — мягко говоря, — не совсем надежны. К подобному заключению пришел несколько лет тому назад известный американский профессор Тиц после сопоставления целого ряда коммерческих методов для определения железа с общепринятым стандартным методом. Оказалось, что в большинстве методов, применяемых на автоанализаторах, отсутствует технически сложно выполнимый в условиях автоматизированного технологического процесса шаг депротеинизации, и поэтому как раз там, где необходимо знать точную концентрацию железа — т.е. для низкого уровня железа, данный метод безнадежен [11]. В результате последовавшей дискуссии на страницах известного журнала "Clinical Chemistry" прозвучало мнение, что для более точного установления «статуса железа» целесообразно

измерять другие, более надежные показатели — например, ферритин, даже если их измерение стоит дороже [4, 12].

Трансферрин и насыщение трансферрина железом

Гликопротеид трансферрин — практически единственный белок, участвующий в транспорте железа от места его абсорбции (тонкая кишка) до места его использования или хранения (костный мозг, печень, селезенка). Одна молекула трансферрина способна связать максимально два атома железа. При недостатке абсорбции железа насыщение трансферрина становится неполным, т.е. уменьшается процент насыщения, что указывает на анемию, обусловленную недостатком поступления железа. Однако такая модель действительна лишь в идеальном случае. В реальности необходимо учитывать, что трансферрину свойственны качества «отрицательного» белка острой фазы, т.е. острое воспаление способствует понижению уровня трансферрина. Кроме того, образование трансферрина в большой мере зависит от состояния печени. С другой стороны, недостаток железа воздействует на уровень трансферрина путем «индукции», т.е. в конечном итоге вызывает повышение его продукции. Все эти факторы могут настолько повлиять на уровень трансферрина, что его первоначальное диагностическое значение в конечном итоге может быть неоднозначным.

Ферритин сыворотки крови

Депонированное железо или «железо запаса» количественно представляет наиболее значимую часть железа в организме, уступая только «функционально активному», которое находится в составе гемоглобина и миоглобина [9]. Ферритин представляет комплекс белка, апо-ферритина, и атомов железа и присутствует главным образом в клетках печени, селезенки и костного мозга. Следует понимать, что определяя в сыворотке крови содержание ферритина, на самом деле мы определяем концентрацию белковой части комплекса, апо-ферритина, который в ходе метаболизма попадает в кровь. Концентрация апо-ферритина в крови соответствует общему уровню ферритина и, следовательно, содержанию «железа запаса». Исследования на здоровых добровольцах, которым проводили повторные кровопускания, показали, что изначально, задолго до снижения уровня «функционального» железа, уменьшается содержание депонированного железа [14]. Таким образом, измеряя уровень ферритина, можно «элегантно» продемонстрировать прогресс анемии, вызванный недостатком железа. К сожалению, и здесь необходимо учитывать ряд

ситуаций, когда диагностическое значение ферритина снижается:

1. Неопластические процессы (опухоли), особенно при опухолевых и метастатических поражениях костного мозга вызывают т.н. «парадоксальное повышение ферритина». В таком случае уровень ферритина более приобретает характер «маркера опухоли», чем параметра для определению «статуса железа».

2. Воспаления, некрозы, ревматические процессы также могут вызвать повышение уровня ферритина. В определенной степени это можно объяснить тем, что ферритин обладает свойствами «белка острой фазы». Острое воспаление вызывает повышение уровня ферритина, в этой ситуации мы можем видеть снижение уровня гемоглобина. Хроническое воспаление вызывает т.н. анемию хронических заболеваний (АХЗ), когда наблюдается «перераспределение» железа в «неправильном» направлении, что означает переход его в депо макрофагов и нарушение транспорта железа от клеточного ферритина к сывороточному трансферрину. Итог такого состояния — снижение уровня «эффективного» сывороточного железа, т.е. того его пула, который используется прежде всего для синтеза гемоглобина.

Поиски альтернативных лабораторных параметров для раннего определения недостатка железа

Если принять во внимание, что большую часть наших пациентов составляют или люди пожилого возраста, или больные, имеющие сложную клиническую картину, то придется признать, что «изолированный», не сопровождаемый другими факторами, недостаток железа, будет скорее редким, исключительным явлением, чем правилом. Следовательно, необходима определенная осторожность при клинической трактовке изменения показателей, традиционно используемых для характеристики «статуса железа», включая уровень ферритина. В этой связи обоснован поиск альтернативных параметров, указывающих на функциональный недостаток железа.

Рецептор трансферрина

Транспорт железа в клетку происходит при взаимодействии комплекса железо-трансферрин со специфичным для трансферрина рецептором плазматической мембраны. Структура этого рецептора сравнительно проста: две одинаковые пептидные цепи, проходящие сквозь мембрану клетки, связаны несколькими дисульфидными мостиками. Молекула трансферрина, несущая до двух атомов железа, «причаливает» на внешний (экстрацеллюлярный)

конец рецептора, после чего поглощается клеткой путем эндоцитоза. В сформированной везикуле происходит изменение рН, железо меняет степень окисления (с 3^+ на 2^+) и, в дальнейшем, используется для синтеза гемоглобина или сохраняется в форме депонированного железа. Белковая часть трансферрина, освободившись от железа, вместе с рецептором выходит на поверхность клетки, где апо-трансферрин отделяется и весь цикл повторяется (рис. 1).

Следует отметить, что описанный цикл трансферрина подвержен воздействию нескольких факторов:

- Мембранный протеин HFE (ранее называемый HLA-A) регулирует эндоцитоз рецептора трансферрина в клетку. Повреждение структуры протеина HFE может привести к неконтролируемому ускорению захвата железа в клетку и, таким образом, к гемохроматозу [1].

- На уровне м-РНК, синтез рецептора трансферрина регулируется системой внутриклеточных протеинов IRP [5]. Обычно IRP находятся в неактивном виде — в форме комплекса с железом. При понижении концентрации железа в клетке, IRP активируются и переходят в форму, которая способна по-разному реагировать с определенными пулами РНК. РНК, которая кодирует синтез рецептора трансферрина, активируется, тогда как РНК для синтеза ферритина, или для ферментов, включенных в метаболизм порфирина, ингибируются.

Таким образом, происходит опосредованное ингибирование синтеза ферритина, представляющего «железо запаса» и одновременно наблюдается активация синтеза гемоглобина, т.е. «функционального» железа.

При повышенной потребности в железе, цикл рецептора трансферрина ускоряется и все больше рецепторов располагается на поверхности клетки. При этом все чаще внешняя (внеклеточная) часть рецептора подвергается атаке экстрацеллюлярных протеаз. В результате воздействия протеаз от рецептора отделяется и попадает в кровь довольно стабильный фрагмент — пептид с молекулярным весом 95 кД, называемый «растворимым» рецептором трансфер-

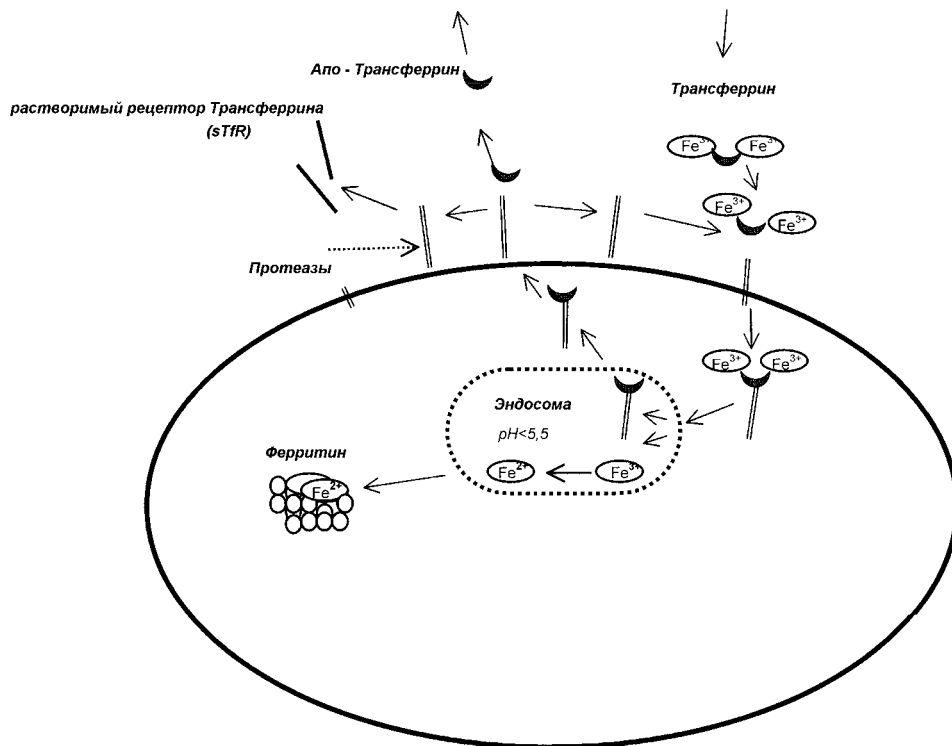


Рис. 1. Метаболизм sTfR

рина (soluble transferring receptor sTfR), концентрацию которого в сыворотке крови можно определить при помощи иммунологических методов. Таким образом, уровень sTfR в крови отражает активность цикла рецептора трансферрина — или, выражаясь фигурально, клетка испытывает «железное голодание». Рассматривая диагностическое значение sTfR, следует помнить, что приблизительно 80% рецептора трансферрина находится на плазматической мембране эритропоэтических клеток [5, 10, 14]. Кроме того, наличие рецептора показано в клетках плаценты, в лимфоцитах и даже в некоторых раковых клетках, где рецептор фигурирует под названием CD71. Плотность рецептора трансферрина на поверхности клеток-предшественников эритроцитов повышается по мере развития клеток вплоть до ретикулоцита, однако на поверхности зрелого эритроцита рецепторов трансферрина не обнаружено [5, 14].

Из этого можно сделать практический вывод: при трансфузии консервированных эритроцитов уровень гемоглобина быстро увеличивается. Однако, если латентный недостаток железа сохраняется, то уровень sTfR остается повышенным.

Клиническое значение sTfR

Наличие рецептора трансферрина известно довольно давно: еще в 1963 г. австрийские исследователи Jandl & Katz сообщили о существовании цикла рецепторов трансферрина [8, 13]. Сегодня поиск литературы в "MEDLINE" позволяет выявить до двух ты-

сяч научных статей, в котором фигурирует "*soluble transferrin receptor*". При обзоре последних публикаций можно сделать следующие практические заключения:

- уровень **sTfR** соответствует «активной массе» эритропоэза;
- мониторинг уровня **sTfR** позволяет определить терапевтический успех применения эритропоэтина. Обычно, при соответствующей стимуляции эритропоэтической системы, **sTfR** начинает повышаться (как «побуждение функционального дефицита» клеток костного мозга);
- при исключительном (изолированном) дефиците железа, уровень ферритина и **sTfR** изменяются разнонаправленно: ферритин снижается, **sTfR** повышается;
- при «парадоксальном» повышении ферритина (хроническое воспаление, опухоли и т.д.), эффективную потребность железа можно оценить только при определении концентрации **sTfR**.

Типичные изменения уровня **sTfR** можно наблюдать в следующих случаях:

А. Выраженное повышение

- Polycythemia vera, первичная и вторичная полицитемии
- Гемолитическая анемия
- Талассемия, гемоглобинопатия
- Дефицит железа

Б. Частичное повышение

- Миелофиброз
- Хроническая лимфатическая лейкемия

В. Отсутствие изменений

- Хронические лейкомии, лимфомы
- Анемии при раковых опухолях
- Хронические заболевания
- Гемохроматоз

Г. Снижение

- Хроническая почечная анемия
- Апластическая анемия
- После пересадки костного мозга

sTfR — «новый лабораторный параметр»

Несмотря на то, что о существовании цикла рецептора трансферрина известно довольно давно, только сейчас определение его концентрации входит в лабораторную практику. Сначала для измерения **sTfR** были предложены коммерческие наборы, основанные на ИФА. В последнее время сразу несколько производителей представили гомогенные "immunoassay" или методы латексной нефелометрии, которые можно адаптировать для обычных типов анализаторов.

Как определенный недостаток можно рассматривать методические различия в измерении **sTfR**. До сих пор отсутствует четкая международная стандартизация и в связи с этим референтные диапазоны значительно варьируют в соответствии со спецификацией производителя (14). Наш опыт, основанный на применении наборов фирмы ORION на анализаторе Hitachi 717 для определения **sTfR**, позволяет констатировать стабильность применяемых реагентов и удовлетворительную воспроизводимость метода (коэффициент вариации контрольного материала — 2,0-2,5%).

Исходя из современного состояния проблемы, можно ожидать, что определение содержания **sTfR** очень скоро станет самым важным параметром для определения «статуса железа», особенно латентных стадий анемии, потеснив использование других показателей, включая ферритин.

Литература

1. Baynes RD, Skikne BS, Cook JD: Circulating transferrin receptors and assessment of iron status, J Nutr Biochem 5 (1994) 322-330.
2. Cavalieri TA, Chopra A, Bryan PN: When outside the norm is normal: interpreting lab data in the aged. Geriatrics, 47 (1992) 66-70.
3. De Maeyer E, Adiels-Tegman M: The prevalence of anemia in the world. World Health TatQ, 38 (1985) 302-316.
4. Eckfeldt JH, Witte DL: Serum iron: Would analytical improvement enhance patient outcome? (Editorial), Clin Chem. 40 (1994) 505-507.
5. Feelders RA, Kuiper-Kramer EPA, van Eijk HG: Structure, function, and clinical significance of transferrin receptors, Clin Chem Lab Med 37 (1999) 1-10.
6. Fraser CG, Wilkinson SP, Neville RG et al.: Biological variation of common hematologic laboratory quantities in the elderly. Am J Clin Pathol. 92 (1982) 465-470
7. Fusgen I: Laborbefunde in der Geriatrie. Geriatric Praxis, 12-2 (1996) 28-32.
8. Jandl JH, Katz JH: The plasma-to-cell cycle of transferrin. J Clin Invest 42 (1963) 314-325.
9. Keller H: Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986.
10. Kolbe-Busch S, Niederau C. Dade Bering News 3 (1999) 21-26.
11. Tietz WNW, Rinker AD, Morrison SR: When is a serum iron a really serum iron? The status of serum iron measurements, Clin Chem, 40 (1994) 546-551.
12. Tietz WNW, Rinker AD: Should accuracy of iron measurements be improved? (Letter), Clin Chem, 40 (1994) 1347-1348.
13. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala E: Serum transferrin receptor and transferrin-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits, Blood, 92 (1988) 2934-2939.
14. Wood RJ, Man O: Recently identified molecular aspects of intestinal iron absorption, J Nutr 128 (1998) 1841-1844.