

Растворимый рецептор трансферрина и статус железа у пожилых пациентов

Р. Бемер¹, Т. Фрювальд², А. Лапин¹

¹Sozialmedizinisches Zentrum Sophienspital der Stadt Wien

²Geriatrizentrum am Wienerwald der Stadt Wien, г. Вена, Австрия

Условия

В гериатрической медицине диагноз железодефицитных состояний часто затруднен из-за множественной сочтенной патологии (полипатии) пожилых пациентов. В качестве нового подхода к диагностике дефицита железа предложено использовать измерение растворимого рецептора трансферрина (sTfR).

Цель

Целью данного исследования была оценка клинического использования sTfR, особенно в «реальных» условиях нахождения пациента в гериатрической клинике.

Методы

Вначале определен уровень sTfR в пилотной группе из 89 гериатрических пациентов (14/75 муж./жен.; 82,00 ± 6,32 лет), поступивших для реабилитации после хирургического ортопедического вмешательства. Затем была проведена оценка лабораторных данных и определение концентрации sTfR у 677 гериатрических пациентов (муж./жен: 171/506, возраст от 50 лет до 101 года), поступивших в отделение внутренних болезней. Кроме того, в отдельных клинических случаях оценивалась корреляция между sTfR и другими лабораторными данными.

Результаты

В целом у пациентов с уровнем гемоглобина ниже 12,0 г% sTfR был одним из важных параметров анемии. Однако это касалось только женщин, но не мужчин. Кроме того, согласно гематологическим лабораторным параметрам, и у тех, и у других наблюдалось связанное с возрастом снижение эффективности эритропоэза. Соответственно у женщин наблюдалось повышение уровня sTfR, в то время как у мужчин уровень sTfR был почти постоянным.

Вывод

Результаты нашего исследования показывают различную, специфично связанную с полом, этиологию дефицита железа у пожилых пациентов. Кроме того, примерно у 30% пациентов наблюдается низкий гемоглобин в сочетании с низким (не стимулированным) содержанием sTfR, что мы интерпретируем как «адаптацию» или «толерантность» к дефициту железа. Это предположение иллюстрирует случай дефицита витамина B12 с низким sTfR: он повышается только во время заместительной терапии и нормализуется после восстановления уровня витамина B12. Наконец, очень высокие уровни sTfR наблюдались в некоторых случаях злокачественных заболеваний: при острой лейкемии (гемоглобин 4,3 г%) и при гипернефроме (гемоглобин — 19,9 г%).

На этом основании мы сделали вывод, что sTfR отражает «динамику» метаболизма железа: его повышение показывает реальную «потребность» в железе, а также «готовность» к утилизации железа, в то время как низкие (не стимулированные) уровни sTfR говорят об адаптации к железодефициту и/или замедлению скорости резорбции железа. Наконец, повышенный sTfR может быть связан с паранеопластическими процессами.

Введение

Измерение концентрации растворимого рецептора трансферрина (sTfR) в сыворотке было предложено в качестве нового подхода к диагностике дефицита железа [1-3]. Данный метод представляется особенно ценным в случаях «анемии хронических заболеваний» (АХЗ), где оценка запасов железа только путем измерений сывороточного ферритина невозможна, по причине парадоксального повышения уровня ферритина, связанного с нарушением регуляции механизмов утилизации и хранения железа [3]. Уровень сывороточного sTfR, очевидно, независим от этого феномена. Отражая плотность рецепторов трансферрина, расположенных на клеточной мембране утилизирующих железо тканей, особенно тканей костного мозга, sTfR индуцируется внутриклеточным дефицитом железа и может наблюдаться при различных видах анемии [2]. Однако повышение его уровня в крови может также быть вызвано пролиферацией клеток. Так, повышение уровней sTfR говорит о выраженном ответе на терапию эритропоэтином [4]: sTfR и высокие уровни sTfR наблюдались в случаях полицитемии и при гематоло-

гических неопластических заболеваниях. Наконец, повышение sTfR отмечалось при неоплазмах других тканей (помимо костного мозга), например, при лимфомах [5] или аденокарциномах [6].

В гериатрической медицине лечение железодефицита все еще остается основной клинической проблемой. Диагноз затруднен феноменами множественной сочетанной патологии — «multimorbidity» или «полипатий», которые часто наблюдаются у пожилых пациентов [7]. В отношении метаболизма железа, это означает, что по причине одновременного течения нескольких, в основном хронических болезней у одного отдельного индивидуума дефицит железа определяют как АХЗ.

Целью данной работы было исследование клинической ценности sTfR в качестве диагностического параметра железодефицита в гериатрической медицине.

Кроме того, мы хотели оценить, как sTfR «презентуется» в реальных условиях первого поступления гериатрического пациента в отделение внутренних болезней. По этой причине у пилотной группы из 89 гериатрических пациентов мы измеряли sTfR во время их госпитализации вместе с другими важными лабораторными параметрами статуса железа. Несмотря на наличие у них нескольких хронических заболеваний, причиной их госпитализации явилась реабилитация после недавнего хирургического вмешательства по причине перелома шейки бедра. После этого в течение шести месяцев мы анализировали лабораторные данные, включавшие результаты измерений sTfR у 677 пациентов при их поступлении в госпиталь. В данном случае нас особенно интересовали отклонения в уровне sTfR, что мы и попытались проиллюстрировать некоторыми клиническими случаями.

Материалы и методы

Первая «пилотная» группа состояла из 89 индивидуумов (средний возраст $82,00 \pm 6,32$ лет; 85 женщин ($82 \pm 6,00$ лет) и 14 мужчин ($80,64 \pm 7,85$ лет)). Все пациенты поступили для реабилитации после недавнего ортопедического вмешательства (в большинстве случаев — проксимальной части бедренной кости). Всем пациентам были поставлены по меньшей мере два других клинических диагноза, таких как коронарная болезнь сердца (46% случаев), инфекция мочевыводящих путей (30%), сахарный диабет (15%), заболевания сосудов и гипертензия (14%), а также дисфункция щитовидной железы, неоплазма, почечная недостаточность, пневмония, ревматизм. Для анализа были отобраны следующие лабораторные параметры: количество эритроцитов (RBC), гемоглобин (Hb), средний объем эритроцитов (MCV),

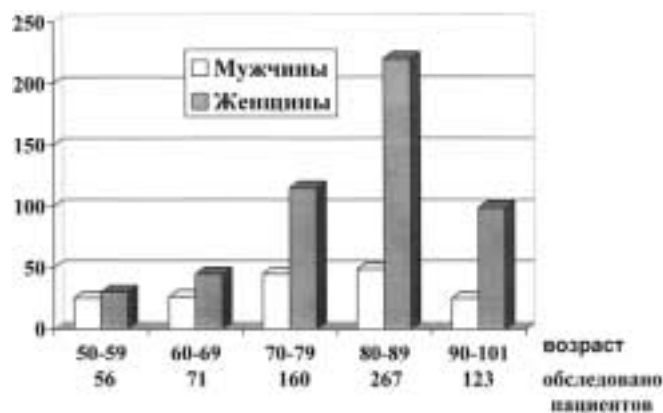


Рис. 1. Распределение по возрасту и полу 677 пациентов, поступивших в течение шести месяцев в различные гериатрические отделения больницы.

гематокрит (гематологический анализатор «Sysmex K-4500»). Далее определялись: содержание железа, ферритин, трансферрин, насыщение трансферрина, С-реактивный белок (CRP), («ROCHE»), растворимый рецептор трансферрина (sTfR) (набор фирмы «ORION» (Финляндия)) и, наконец, скорость оседания эритроцитов (ESR).

Стандартный метод оценки запасов железа в костном мозге не включался по этическим соображениям, вследствие отсутствия прямой необходимости, связанной с лечением.

После этого был проведен анализ лабораторных данных у 677 пациентов, поступивших в разные гериатрические отделения нашей больницы. Распределение пола и возраста пациентов показано на рис. 1. В отличие от пилотной группы пациентов, в данном случае учитывались только гематологические данные, CRP и sTfR. По финансовым соображениям измерения ферритина, трансферрина и ESR производилось не у всех пациентов.

Полученные данные обрабатывались с помощью стандартной статистики.

Результаты и обсуждение

Группу из 89 пациентов можно охарактеризовать как имеющую более одного или по крайней мере нескольких заболеваний (полипатия). У 90% из них были выявлены патологические значения ESR, а у 80% — повышенные значения ESR. Почти у половины пациентов (и женщин, и мужчин) наблюдался уровень гемоглобина ниже 12 г%, но ни у одного пациента не было отмечено пониженных уровней ферритина, как можно было бы ожидать при дефиците железа. Напротив, у большинства пациентов (80%) наблюдались уровни ферритина выше, или не ниже верхнего предела «нормальных» значений. Таким образом, всем пациентам

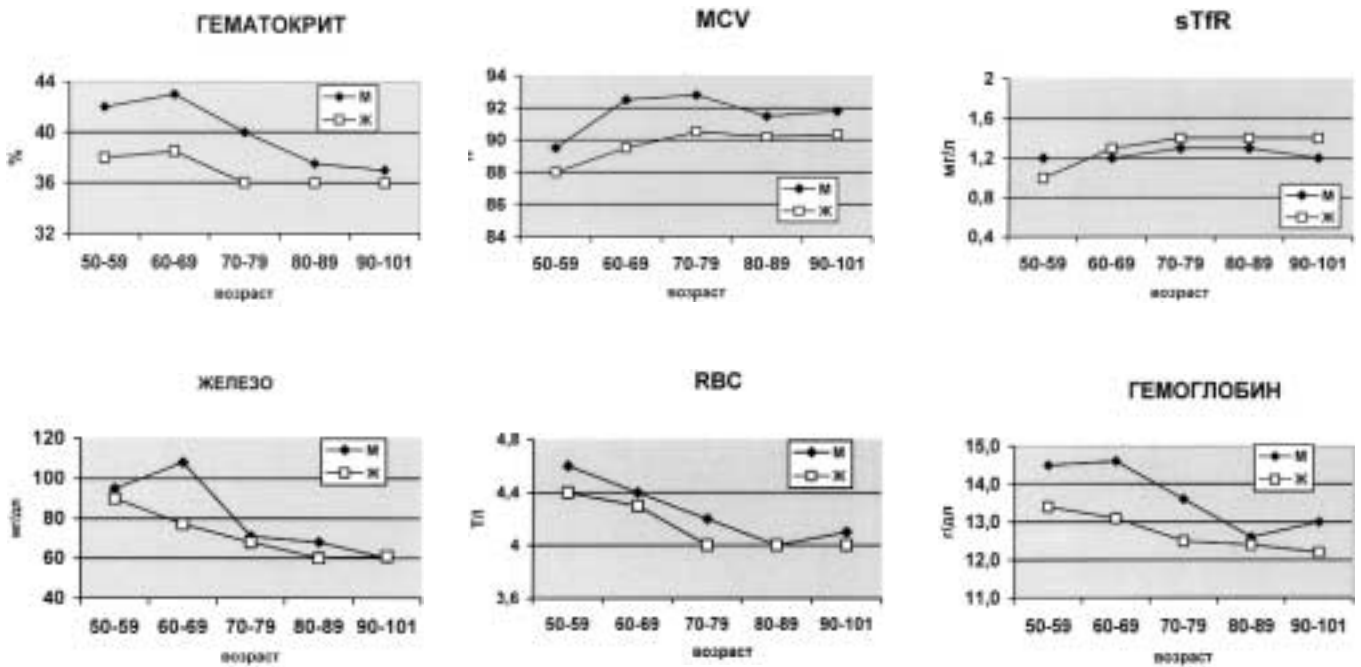


Рис. 2. Изменение уровней показателей анемии у мужчин и женщин различного возраста при госпитализации

этой группы с гемоглобином ниже 12,0 г% диагностировали АХЗ.

Предположив, что латентная стадия анемии, например, пониженный уровень гемоглобина, может проявиться через изменение других параметров, связанных со статусом (или метаболизмом) железа, мы произвели оценку корреляции таких параметров с уровнем гемоглобина ниже 12,0 г%. Наиболее значительная корреляция наблюдалась в случае sTfR. Результат был особенно заметным в подгруппе женщин, при полном отсутствии корреляции в подгруппе мужчин. В качестве возможного объяснения последнего можно рассматривать статистическую ошибку по причине немногочисленности группы мужчин ($n = 7$), или связанные с полом специфичные отличия в этиологии АХЗ [9].

Мы проанализировали данные 677 пациентов, полученные при рутинном лабораторном обследовании во время госпитализации в больницу, включая измерения sTfR. Исследование было организовано таким образом, чтобы оценка производилась в реальных условиях рутинной клинической практики гериатрической медицины.

Сначала мы произвели анализ корреляции sTfR у индивидуумов с гемоглобином ниже 12 г%. У этих пациентов, по аналогии с пилотной группой, наиболее значительная корреляция наблюдалась в случае RBC, гематокрита и sTfR. Однако корреляция sTfR с гемоглобином ниже 12 г% вновь наблюдалась только в подгруппе женщин.

Следует отметить, что различий между группами пациентов (обоих полов) с повышением CRP и без него не наблюдалось: острая фаза воспаления не влияла на связь sTfR и пониженного гемоглобина.

Теоретически, можно было ожидать, что низкий уровень гемоглобина будет связан с повышением sTfR и наоборот. Однако в нашей группе из 677 пациентов этот вариант был отмечен только у 2,9%. В то же время, нормальные значения обоих показателей наблюдались у 64,4% индивидуумов. Оставшиеся индивидуумы распределялись несколько «парадоксальным» образом:

- 1) большая группа пациентов (30,3%) с уровнем sTfR ниже значений "cut-off" 2,3 мг/л несмотря на низкий гемоглобин (ниже 12,0 г%);
- 2) небольшая группа пациентов (2,4%) с высоким sTfR при нормальном или повышенном гемоглобине.

Чтобы объяснить эти результаты, мы сначала проанализировали связь sTfR, а также других параметров статуса железа, с полом и возрастом пациентов, используя данные 677 индивидуумов.

Наиболее заметная зависимость от возраста наблюдалась в случае сывороточного железа и RBC: оба параметра понижались более чем на 20% в возрастном диапазоне от 50 до 80 лет, и это изменение было примерно одинаковым для обоих полов.

Несколько менее значительным (около 10%) было понижение гемоглобина и гематокрита, кото-

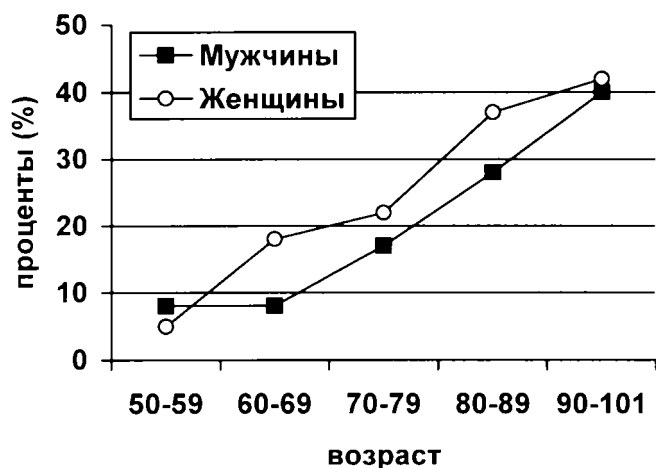


Рис. 3. Изменение RBC, гемоглобина и sTfR во время замещения витамина B12 у 67-летней женщины со следующими данными при поступлении: атрофический гастрит (на рентгене и гастроскопии), содержание в сыворотке витамина B12 < 50 ptoI/l (118-720), фолиевой кислоты 17,9 ptoI/l (3,4-38,0). Уровень sTfR повышается только во время эффективного восстановления уровня гемоглобина (на 20-й день), превышая уровень «cut-off» — 2,3 mg/dl.

рый, однако, оставался постоянным до 60 лет. Связанное с возрастом понижение гематокрита было более выражено у мужчин, что означает, что мужчины более склонны к «возрастной гемодилуции», чем женщины.

Наименьшее повышение наблюдалось в случае MCV (чаще у мужчин, чем у женщин). Это может быть объяснено либо возрастным дефицитом ряда нутриентов (особенно фолиевой кислоты и/или витамина B12), либо возрастным снижением функции печени.

Несомненно, что на основе этих данных трудно сказать, вызвано ли возрастное проявление симптомов анемии повышенной «morbidity», или это следствие «физиологического старения». Однако возрастное увеличение числа случаев дефицита гемоглобина является обычным для гериатрической медицины (рис. 2).

Неожиданный результат был получен при анализе sTfR (см. рис. 2.): в то время как у женщин 50-70 лет наблюдалось повышение значений примерно на 30%, у мужчин уровень sTfR оставался почти неизменным. Эти данные согласовались с отсутствием у мужчин корреляции между sTfR и гемоглобином. Очевидно, что «стимуляция» sTfR специфично связана с возрастом. С другой стороны, возможно, что «адаптация» к более низкому уровню гемоглобина у мужчин сильнее, чем у женщин. В данном случае следует учитывать не только физиологические аспекты, но и

«стиль жизни», как, например, подвижность и питание.

В этом контексте мы опять обращаем внимание на пациентов с «парадоксальной» констелляцией низкого гемоглобина и низкого (нестимулированного) sTfR. Одним из возможных объяснений феномена может быть недостаток получения с пищей фолиевой кислоты или витамина B12, или же «изменений» в толерантности эритропоэтической системы, что видно из приведенных ниже клинических случаев.

Клинические случаи

Женщина 67 лет поступила с признаками пернициозной анемии с дефицитом витамина B12 (рис. 3). На момент установления диагноза RBC составлял 1,8 млн/л, а гемоглобин — 7,8 г/дл. В то же время концентрация sTfR был ниже уровня «cut-off».

В ходе заместительной терапии витамином B12 sTfR почти вдвое превысил уровень «cut-off». В течение следующих 6 недель RBC и гемоглобин нормализовались, а концентрация sTfR вернулась в диапазон «нормальных значений».

Далее мы хотим представить два случая очень сильного повышения sTfR в связи с пролиферативными процессами в костном мозге.

В первом случае речь шла о женщине в возрасте 91 года, поступившей по причине слабости и анемии. Лабораторный анализ показал следующие результаты: лейкоциты (WBC) 1,5 тыс/л, RBC 1,73 млн/л, гемоглобин 4,3 г%, железо в сыворотке 33 мкг%, sTfR 6,3 мг/л («cut-off» — ниже 2,3), ферритин — 1000 нг/мл. Количество лейкоцитов (WBC) указывало на острую миелоидную лейкемию.

Другой случай касался мужчины 60 лет с гипернефромой в конечной стадии и наличием метастазов в легких. Его лабораторные данные были следующими: лейкоциты (WBC) 7,6 тыс/л, RBC 6,25 млн/л, гемоглобин 19,9 г% (!!!), сывороточное железо 32 мкг%, sTfR 7,3 мг/л, ферритин 45 нг/мл и эритропоэтин 549 мЕ/мл.

Очевидно, что в первом случае высокий уровень sTfR связан не с активацией эритропоэза, а с лейкоэмическим процессом в костном мозге, и особенно с пролиферацией бластов и активацией альтернативных запасов железа (высокое значение ферритина!).

Во втором случае мы наблюдали пролиферацию эритропоэтической системы (вторичная полицитемия). Это может быть связано либо с метастазированием, либо с избыточной продукцией эритропоэтина [10]. В свою очередь, это могло привести к стимуляции эритропоэза, что и сопровождалось повышением sTfR.

Вывод

Уровень sTfR отражает динамическую ситуацию в системе эритропоэза. С точки зрения диагностики его следует рассматривать как «готовность» к усилению физиологического действия, а не как компонент, необходимый для осуществления эффективного гемопоэза (как, например, гемоглобин).

Уровень sTfR может повышаться не только в связи с «железодефицитом». И, наконец, sTfR не является параметром, показывающим действительную потребность организма в функциональном железе.

С другой стороны, особенно в гериатрической медицине, sTfR может во многих случаях заменить ферритин, поскольку последний не является вполне подходящим параметром при АХЗ, часто встречающейся у пожилых людей.

Литература

1. Baynes RD, Skikine BS, Cook JD; Circulating transferrin receptor and assessment of iron status (Review). *J Nutr Biochem* 1994; 5: 322-30.
2. Feelder RA, Kupier-Kramer Ellen PA, van Eijk HG: Structure function and clinical significance of transferrin receptors (Review), *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1-10.

3. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K; Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify health subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998; 92: 2934-2939.
4. Adamson JW, Ludwig: Predicting the hematopoietic response to recombinant human erythropoietin (Erapoetin alfa) in the treatment of the anemia of cancer. *Oncology* 1999; 56: 46-53.
5. Habeshaw JA, Bailey D, Stansfeld AG; Greaves MF: The cellular content of non Hodgkin lymphomas: a comprehensive analysis using monoclonal antibodies and other surface marker techniques. *Br J Cane* 1983; 47:327-351.
6. Kondo K, Hoguchi M, Mukai K, Matsuno Y, Sato Y, Shimosato Y, Monden Y: Transferrin receptor expression in adenocarcinoma of the lung as a histopathologic indicator of prognosis. *Chest* 190; 97: 1367-1371.
7. Nikolaus T: Physiologisches Altern, Morbiditat und Mortalitat [Physiological Aging, Morbidity and Mortality]: in Nikolaus T. (ed): *Klinische Geriatrie*. Berlin, Heidelberg, NewYork, Springer, 2000, Chapter 2, pp 10-16.
9. Bohmer F, Tatzber F, Meisner W, Lapin A; Measurement of the soluble transferrin receptor could provide the basis for rational therapy of iron deficiency in multimorbid geriatric patients. *Eur J Geriat* 2001; 3, 135-139
10. Kazal LA, Erslev AJ; Erythropoietin production in renal tumors. *Ann Clin Lab Sci* 1975; 5: 98-109.