

- vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta. Biochim. Pol.* 2003; 50 (1): 49—59.
14. Ergenekon E., Gücüyener K., Erbaş D., Aral S., Koç E., Atalay Y. et al. Cerebrospinal fluid and serum vascular endothelial growth factor and nitric oxide levels in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2004; 26 (5): 283—6.
 15. Fujinaga H.L., Baker C.D., Ryan S.L., Markham N.E., Seedorf G.J., Balasubramaniam V. et al. Hyperoxia disrupts vascular endothelial growth factor-nitric oxide signaling and decreases growth of endothelial colony-forming cells from preterm infants. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2009; 297 (6): 1160—9.
 16. Tezono K., Sarker K., Kikuchi H., Nasu M., Kitajima I., Maruyama I. Bioactivity of the vascular endothelial growth factor trapped in fibrin clots: production of IL-6 and IL-8 in monocytes by fibrin clots. *Haemostasis.* 2001; 31 (2): 71—9.
 17. Sahni A., Francis C. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation. *Blood.* 2000; 96 (12): 3772—8.
 18. Tuder R.M., Jeong H.Y. Vascular endothelial growth factor the lung: friend or foe. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8 (3): 255—60.
 19. Tsao P.N., Wei S.C., Chou H.C., Su Y.N., Chen C.Y., Hsieh F.J. et al. Vascular endothelial growth factor in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 39 (5): 461—5.
 20. Jin R.C., Loscalzo J. Vascular Nitric Oxide: Formation and Function. *J. Blood. Med.* 2010; 2010 (1): 147—62.
 21. Biban P., Zangardi T., Baraldi E., Dussini N., Chiandetti L., Zaccchello F. Mixed exhaled nitric oxide and plasma nitrites and nitrates in newborn infants. *Life Sci. J.* 2001; 68 (25): 2789—97.
 22. Han R.N., Stewart D.J. Defective lung vascular development in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Trends. Cardiovasc. Med.* 2006; 16 (1): 29—34.
 23. Shiva S., Wang X., Ringwood L.A., Xu X., Yuditskaya S., Annavajhala V. et al. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat. Chem. Biol.* 2006; 2 (9): 486—93.
 24. Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci. J.* 2004; 75 (6): 639—53.
 25. Chatterjee A., Black S.M., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol.* 2008; 49 (4—6): 134—40.
 26. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 115 (10): 1285—95.
 27. Szotowski B., Antoniak S., Goldin-Lang P., Tran Q.V., Pels K., Rosenthal P. et al. Antioxidative treatment inhibits the release of thrombogenic tissue factor from irradiation- and cytokine-induced endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2007; 73 (4): 806—12.
 28. Kibbe M.R., Johnnides C., Gleixner S., Kovessi I., Lizonova A., Zuckerbraun B. et al. Regulation of tissue factor expression in smooth muscle cells with nitric oxide. *J. Vasc. Surg.* 2003; 37 (3): 650—9.
 29. Kang K.W., Choi S.Y., Cho M.K., Lee C.H., Kim S.G. Thrombin induces nitric-oxide synthase via Galpha12/13-coupled protein kinase C-dependent I-kappaBalpha phosphorylation and JNK-mediated I-kappaBalpha degradation. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (19): 17368—78.
 30. Seal J.B., Gewertz B.L. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Ann. Vasc. Surg.* 2005; 19 (4): 572—84.
 31. Lin H.I., Chou S.J., Wang D., Feng N.H., Feng E., Chen C.F. Reperfusion liver injury induces down-regulation of eNOS and up-regulation of iNOS in lung tissues. *Transplant. Proc.* 2006; 38 (7): 2203—6.

Received 01.09.15

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.194.8-079.4

Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И.

ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ФЕРРОКИНЕТИКИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва

В работе представлены данные о клинической значимости интерлейкина 6, гепцидина-25 и его предшественника, прогепцидина, в дифференциальной диагностике анемического синдрома. Проведено обследование 192 сотрудников онкологического Центра, которые проходили ежегодную диспансеризацию. Представлены собственные референтные значения для иммуноферментных методов (интерлейкина 6, гепцидина-25, прогепцидина, растворимых рецепторов трансферрина, ферритина, эритропоэтина). Анализ полученных результатов показал, что значения интерлейкина 6, гепцидина-25, прогепцидина, могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев анемического синдрома, особенно, в дифференциальной диагностике анемии хронического заболевания в сочетании с железодефицитной анемией и анемии хронического заболевания с функциональным дефицитом железа. Проведенное исследование является новым перспективным направлением современной концепции метаболизма железа у пациентов с анемическим синдромом.

Ключевые слова: анемия; гипохромия эритроцитов; функциональный дефицит железа; гепцидин-25; прогепцидин; интерлейкин 6; растворимые рецепторы трансферрина; ферритин; эритропоэтин.

Для цитирования: Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Основные метаболиты феррокинетики в дифференциальной диагностике анемического синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (4): 219-223. DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-4-219-223

Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I.

Для корреспонденции: Блиндарь Валентина Николаевна, доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. E-mail: bld51@list.ru

THE MAIN METABOLITES OF FERROKINETICS IN DIFFERENTIATED DIAGNOSTIC OF ANEMIC SYNDROME

The N.N. Blokhin Russian oncologic research center of Minzdrav of Russia, 115478 Moscow, Russia

The article presents data concerning clinical significance of interleukin 6, hepcidin-25 and its predecessor prohepcidin in differentiated diagnostic of anemic syndrome. The sampling of 192 workers of the oncologic center undergoing annual dispensarization was examined. The genuine reference values for immune enzyme (interleukin 6, hepcidin-25, prohepcidin, soluble receptors of transferrin, ferritin, erythropoietin) techniques are presented. The analysis of results demonstrated that values of interleukin 6, hepcidin-25, prohepcidin can be applied as additional diagnostic criteria of anemic syndrome and especially in differentiated diagnostic of anemia of chronic disease with functional iron deficiency. The carried out study is a new perspective direction of modern concept of iron metabolism in patients with anemic syndrome.

Key words: anemia; hypochromia of erythrocytes; functional deficiency of iron; hepcidin-25; prohepcidin; interleukin 6; soluble receptors of transferrin; ferritin; erythropoietin

For citation: Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I. The main metabolites of ferrokinetics in differentiated diagnostic of anemic syndrome. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (4): 219-223. (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-219-223.

For correspondence: Blindar V.N., doctor of biological sciences, leading scientific worker. e-mail: bld51@list.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 10.12.2015
Accepted 15.12.2015

Известно, что среди значительной части мирового населения, по данным ВОЗ у 30% (более 2 млрд человек), является анемический синдром (АС). Более половины из них имеют анемию, вызванную дефицитом железа (ЖДА). На втором месте — анемия хронического заболевания (АХЗ). Эта проблема актуальна и для России. АС приводит к увеличению общей заболеваемости, снижению работоспособности и наносит значительный экономический ущерб. Причины, приводящие к развитию АС, многочисленны, в связи с чем, клиницисту необходимо использовать все диагностические методы, позволяющие установить истинную причину АС и выбрать обоснованную стратегию лечения.

Когда АС установлен или предполагается с высокой долей вероятности, ключевой проблемой служит определение типа дефицита железа: является ли он абсолютным (истинным) или функциональным? Принципиальная разница между ними состоит в том, что в случае абсолютного дефицита железа (ЖДА) его назначение приводит к активации эритропоэза, в периферической крови значительно увеличивается число ретикулоцитов, их объем и среднее содержание гемоглобина восстанавливается до нормы, что свидетельствует об адекватности проводимой терапии. В то же время у пациентов с функциональным дефицитом железа при АХЗ такое назначение будет бесполезным [1, 2, 3].

Важную роль в обмене железа выполняют: трансферриновый рецептор, ферритин и эритропоэтин. В настоящее время разработаны и внедрены в практику методы лабораторной диагностики, которые позволяют измерить концентрацию этих белков в плазме крови и на их основе провести дифференциальную диагностику АС. Однако они не всегда информативны.

В настоящее время, имеется предположение о возможности использования гепцидина [4, 5], как маркера дефицита железа при АХЗ. Вместе с тем клиническая значимость этого показателя окончательно не определена.

Цель работы — исследование основных метаболитов феррокинетики для выявления их роли в дифференциальной диагностике АС. Основной задачей была оценка показателей крови, исследование которых в дальнейшем сможет помочь в ранней диагностике и адекватной коррекции АС.

Материал и методы. Обследовано 192 сотрудника Центра. Муж. — 57, жен. — 135, возраст от 23 до 86 ($53,5 \pm 1,7$) лет.

Расширенный клинический анализ крови с ретикулоцитогаммой выполнялся на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина, прогепцидина с помощью наборов фирмы «Orgentec Diagnostika GmbH» (Германия), растворимых рецепторов трансферрина, интерлейкина 6 — фирмы «BioVendor» (Чехия), гепцидина-25 и уровень эндогенного эритропоэтина — «Biomerica» (США). Прямую пробу Кумбса и свободный гемоглобин в плазме крови, для исключения аутоиммунной анемии, определяли у всех сотрудников с АС. Подсчитывали лейкоцитарную формулу, и проводили детальный анализ морфологии эритроцитов. Число гипохромных эритроцитов определяли на анализаторе Advia-120 (США).

Статистическую обработку данных (определение среднего значения, среднего квадратического отклонения, статистической значимости результатов) проводили по Стьюденту с использованием критерия t , а при непараметрическом распределении проводили с помощью критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. ЖДА и АХЗ дифференцируются в зависимости от содержания железа [5, 6]. Следует учитывать, что стандартные показатели такие как ферритин (ФР) и сывороточное железо не всегда информативны и могут не отражать истинный запас железа в организме и его доступность. ФР является острофазным белком, содержание которого может повышаться при острых и хронических воспалительных процессах, у больных злокачественными новообразованиями, особенно на фоне химиотерапии, что приводит к получению неоднозначных результатов. Сывороточное железо подвержено суточным колебаниям, и может быть снижено как при ЖДА, так и АХЗ.

В отличие от ФР, концентрация растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ) повышается при недостатке железа и существенно не изменяется при хронических болезнях. Таким образом, определение концентрации рРТФ, наряду с ФР, в значительной степени повышает точность лабораторного диагноза железodefицитного состояния даже у больных со злокачественными и сопутствующими хроническими заболеваниями. Однако такая модель действует лишь в идеальном случае. В реальности необходимо учитывать, что рРТФ свойственны качества «отрицательного» белка острой фазы,

т.е. острое воспаление, способствует понижению уровня этого белка. Кроме того, синтез рецептора трансферрина очень часто зависит от состояния печени [3].

В течение продолжительного времени искали претендента на роль гуморального регулятора метаболизма железа. В разное время предполагалось, что возможными кандидатами могут быть и ФР, и трансферрин, и рРТФ. В настоящее время считают, что основную роль в метаболизме железа играет гепсидин-25 (ГП-25). ГП-25 является 25-аминокислотным пептидом, который синтезируется в печени. Он образуется из 84-аминокислотного предшественника — прогепсидина (ПРОГП) [4, 7]. Впервые был получен из мочи как антимикробный пептид [8, 9]. При развитии системной инфекции его уровень повышался в 100 и более раз. Однако, как было выяснено в последние годы, роль ГП-25 многограннее, чем антибактериальная защита. Экспериментально доказано, что ГП-25 является отрицательным регулятором метаболизма железа, при избытке железа он значительно повышается, тем самым снижает всасывание и рециркуляцию железа. При недостатке — снижается. Показано, что под воздействием интерлейкина-6 (ИЛ-6) ГП-25 блокирует высвобождение железа макрофагами. Развивается функциональный дефицит железа [4, 5]. Функциональным дефицитом железа называют ситуацию, когда, несмотря на достаточные его запасы, эритропоэз неадекватно обеспечивается железом. Для доказательства истинного или функционального дефицита железа было проведено иммуноферментное исследование ГП-25, его предшественника ПРОГП и ИЛ-6, как основного провоспалительного цитокина [4, 9].

С целью выработки референтных значений для методов иммуноферментного анализа (ИФА) обследовано 192 сотрудника онкологического Центра. У 12 из них выявили латентную стадию ЖДА (ЛЖДА), у 23 — ЖДА, у 6 — латентную стадию АХЗ (ЛАХЗ), у 8 — АХЗ.

У здоровых лиц (табл.1) все показатели крови были в пределах нормы, число ретикулоцитов колебалось от 0,5 до 1,8%, в абсолютных цифрах $42,6 \pm 3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ с разбросом показателей $31,5—84,2 \cdot 10^9/\text{л}$.

Число гипохромных эритроцитов (Нуро) варьировало от 0,1 до 1,2%, в среднем по группе составило $0,7 \pm 0,07\%$, медиана (МЕ) — 0,5 %.

Содержание ФР (табл.2) в плазме здоровых составило в среднем по группе $97,9 \pm 15,8$ нг/мл с колебаниями от 34,6 до 234,1 нг/мл, МЕ — 78,1 нг/мл. У мужчин значения ФР составили $108,0 \pm 11,9$ нг/мл, у женщин — $67,7 \pm 11,5$ нг/мл.

рРТФ у здоровых колебались от 0,3 до 1,1 мкг/мл, в среднем по группе составили $0,9 \pm 0,08$ мкг/мл, МЕ — 0,7 мкг/мл.

Содержание эндогенного эритропоэтина (ЭПО) было у здоровых $15,4 \pm 3,7$ мЕ/мл, диапазон 3,7—35,3 мЕ/мл, МЕ — 20,1 мЕ/мл.

Содержание ПРОГП здоровых колебалось от 57,3 до 157,1 нг/мл, в среднем по группе составило $99,8 \pm 9,3$ нг/мл, МЕ — 115 нг/мл.

Содержание ГП-25 здоровых варьировало от 0,3 до 3,2 нг/мл, в среднем по группе составило $2,2 \pm 0,4$ нг/мл, МЕ — 1,56 нг/мл.

Уровень ИЛ-6 составлял от 1,4 до 13,2 пг/мл, в среднем по группе был равен $7,3 \pm 3,2$ пг/мл, МЕ — 7,56 пг/мл.

У сотрудников с ЛЖДА (см. табл. 1, 2) выявили небольшое снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах ($26,7 \pm 2,3$ пг), число гипохромных клеток ($3,9 \pm 0,8\%$) было достоверно выше, чем в группе контроля ($0,7 \pm 0,1\%$). Отклонений от нормы других показателей красной крови не отмечено. На основании анализа крови можно было предположить латентный дефицит железа, начальную стадию ЖДА или АХЗ у данных пациентов. Исследование основных метаболических феррокинетики дало нам основание диагностировать латентную стадию ЖДА (см. табл. 2). Так, концентрация ФР, была ни ниже, а рРТФ — на верхней границе нормы. Экспрессия ИЛ-6 была в пределах нормальных колебаний, при этом уровень ПРОГП и ГП-25, оказался значительно сниженным по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,02$), что свидетельствовало о дефиците железа.

У значительной части сотрудников, на основании лабораторных данных (см. табл. 1, 2) выявлена ЖДА. Это были в основном молодые женщины детородного возраста, с нарушенным менструальным циклом (длительные месячные, миома матки, эндокринные дисфункции). Средний уровень гемоглобина ($102 \pm 3,7$ г/л) в этой группе соответствовал первой степени с сохранным числом эритроцитов ($4,7 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$), сниженным их объемом ($70,6 \pm 3,3$ фл) и средним содержанием гемоглобина в эритроцитах ($21 \pm 1,5$ пг) и ретикулоцитах ($22,9 \pm 1,4$ пг). Число гипохромных эритроцитов значительно превышало норму. Содержанием ФР, ПРОГП и ГП — 25 (см. табл. 2) было статистически значимо ниже, чем у практически здоровых сотрудников. Напротив, концентрация рРТФ превышала норму почти в 6 раз, что свидетельствовало об абсолютном или истинном дефиците железа. Концентрация ИЛ-6 была на верхней границы нормы у большинства пациенток, однако встречались единичные случаи значительного усиления экспрессии этого цитокина в данной группе. У всех пациенток продукция ЭПО оказалась адекватной степени АС. Таким образом, на основании клинического анализа крови можно было предположить наличие ЖДА,

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей красной крови контрольной группы ($X \pm m$)

Группы	Показатели						
	RBC, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	HGB, г/л	MCV, Фл	MCH, Пг	HYP0, %	RET, %	RET-HE, Пг
Контроль ($n = 143$)	$4,8 \pm 3,7$	$146 \pm 7,3$	$87,3 \pm 5,5$	$28,9 \pm 1,7$	$0,7 \pm 0,1$	$0,91 \pm 0,4$	$30,9 \pm 1,7$
ЛЖДА ($n = 12$)	$4,2 \pm 2,9$	$123 \pm 4,0^*$	$83,7 \pm 1,1$	$26,7 \pm 1,2$	$3,9 \pm 0,8^*$	$1,1 \pm 0,1$	$28,6 \pm 0,9$
ЛАХЗ ($n = 6$)	$4,5 \pm 3,3$	$137 \pm 6,3$	$82,3 \pm 4,3$	$28,1 \pm 1,9$	$2,7 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$	$29,9 \pm 1,4$
ЖДА ($n = 23$)	$4,7 \pm 0,3$	$102 \pm 3,7^*$	$70,6 \pm 3,3^*$	$21,7 \pm 1,5^*$	$27,5 \pm 3,9^{**}$	$1,1 \pm 0,2$	$22,9 \pm 1,4^*$
АХЗ ($n = 8$)	$4,3 \pm 0,3$	$98,0 \pm 4,1^{**}$	$68,8 \pm 1,6^{**}$	$19,9 \pm 0,9^{**}$	$19,4 \pm 2,3^{**}$	$1,3 \pm 0,5$	$20,7 \pm 0,8^{**}$

Примечание. n — число больных; ЛЖДА — латентная стадия ЖДА; ЛАХЗ — латентная стадия анемии хронического заболевания; ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронического заболевания; RBC — эритроциты; HGB — гемоглобин; MCV — объем эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; HYP0 — гипохромные эритроциты; RET — ретикулоциты; RET-HE — среднее содержание гемоглобина в ретикулоците. * — различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$). ** — различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$).

Содержание ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, прогепсидина, гепсидина-25, эритропоэтина, интерлейкина 6 у пациентов с анемическим синдромом

Группы	Показатели	ФР, нг/мл	pРТФ, мкг/мл	ПРОГП, нг/мл	ГП-25, нг/мл	ЭПО, МЕ/мл	ИЛ-6, пг/мл
Контроль (n = 143)	$X \pm m$	97,9 ± 15,8	0,9 ± 0,08	99,8 ± 9,3	2,2 ± 0,4	15,4 ± 3,7	7,3 ± 3,2
	Медиана	78,1	0,7	115	1,56	20,1	7,56
	Диапазон	34,6—234,1	0,3—1,1	57,3—157,1	0,3—3,2	3,7—35,3	1,4—13,2
ЛЖДА (n = 12)	$X \pm m$	29,4 ± 9,5*	1,2 ± 0,2	20,1 ± 1,2 *	0,6 ± 0,2*	5,5 ± 1,3*	8,2 ± 1,7
	Медиана	15,8	0,9	0	0,7	5,5	7,9
	Диапазон	10,7—39,5	0,3—2,5	0—100	0—1,2	3,6—7,4	1,8—14,7
ЛАХЗ (n = 6)	$X \pm m$	296 ± 60,8	0,8 ± 0,06	343,8 ± 130	9,8 ± 3	17,2 ± 3,9	47,8 ± 6,4
	Медиана	234	0,6	188	4,5	23,1	38,3
	Диапазон	154—597	0,4—0,9	100—1000	2,5—25	3,3—39,3	24,3—87,1
ЖДА (n = 23)	$X \pm m$	9,7 ± 5,7*	5,1 ± 0,5*	4,7 ± 2,6**	1,0 ± 0,2*	143,9 ± 17*	8,3 ± 3,4
	Медиана	17,6	4,7	0	0,9	90,3	7,8
	Диапазон	10,7—31,6	4,2—6,4	0-25	0—2,9	41,2—187,1	2,4—23,2
АХЗ (n = 8)	$X \pm m$	489,4 ± 292,0	1,5 ± 0,5*	283,3 ± 95,2*	7,1 ± 3,1*	48,6 ± 24,9	187,1 ± 23,1
	Медиана	87	1,5	250	1,2	35,6	82,2
	Диапазон	29,6—1315,4	0,5—2,5	100—500	0,2—25	3,2—107,1	12,2—242

Примечание. n — число больных. ЛЖДА — латентная стадия ЖДА; ЛАХЗ — латентная стадия анемии хронического заболевания; ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронического заболевания; ФР — ферритин; РТФ — растворимые рецепторы трансферрина; ПРОГП — прогепсидин; ГП-25 — гепсидин 25; ЭПО — эритропоэтин; ИЛ-6 — интерлейкин 6. * — различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$). ** — различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$).

что подтверждалось низким содержанием ФР, ГП-25 и его ПРОГП.

Мы обратили внимание (см. табл. 1, 2), что у небольшого числа сотрудников, наряду с нормальными показателями красной крови, выявлялась значительная концентрация ФР (296 ± 60,8) нг/мл диапазон от 154 до 597 нг/мл, МЕ = 234, которая сочеталась с гиперсекрецией ПРОГП (343,8 ± 130) нг/мл, с колебанием показателей от 100 до 1000, МЕ = 188, ГП-25 (9,8 ± 3,6) нг/мл, показатели колебались от 2,5 до 25 нг/мл, МЕ = 4,5 нг/мл и уровнем ИЛ 6 (47,8 ± 6,4), показатели варьировали от 24,3 до 87,1 пг/мл, МЕ = 38,3 пг/мл. Детальный анализ показателей этой группы выявил, что объем и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах были на нижней границе нормы, число гипохромных эритроцитов в среднем по группе составило 2,7 ± 0,9%, что значительно выше нормы. Это дало нам основание написать в заключении, что нельзя исключить латентную или начальную стадию АХЗ.

У части сотрудников, на основании лабораторных данных, выявлена АХЗ (см. табл. 1, 2). Они не состояли на учете онкологического Центра как онкологические больные, имели ряд хронических заболеваний (хронические гепатиты, ревматоидные артриты, аутоиммунные заболевания). АС, в этой группе, соответствовал I и II степени, с колебаниями уровня гемоглобина от 88 до 128 г/л (98 ± 4,1 г/л). Число эритроцитов было сохранным (4,3 ± 0,3 · 10¹²/л), несколько сниженным их объемом (68,8 ± 1,6 фл) и средним содержанием гемоглобина в эритроцитах (19,9 ± 0,9 пг) и ретикулоцитах (20,7 ± 0,8 пг). Можно было предположить ЖДА? Однако уровень ФР (см. табл. 2) оказался значительно выше нормы и в среднем составил 489,4 ± 292,4 нг/мл со значительным разбросом от 29,6 до 1315 нг/мл. Концентрация pРТФ в среднем по группе составила (1,5 ± 0,5 мкг/мл), отмечались как очень низкие, так и нормальные значения. Показатели концентрации ПРОГП, ГП-25 и ИЛ-6 в среднем по группе значительно превышали норму и составляли соответственно 283,0 ± 95,2 нг/мл (10—500), МЕ — 250;

7,1 ± 3,1 нг/мл (0,2—25), МЕ—1,2 нг/мл и 187,1 ± 23,1 пг/мл (12,2—242), МЕ—82,2 пг/мл. Следует отметить, что не у всех пациентов этой группы показатели ПРОГП, ГП25 и ИЛ 6 были высокими. У 3-х человек наблюдалась низкая концентрация этих белков, при этом показатели ФР были в пределах нормальных значений (29,6—50 нг/мл), а pРТФ превышали верхнюю границу нормы. Низкие показатели ПРОГП, ГП-25 и ИЛ-6 в сочетании с высокими pРТФ свидетельствовали о железодефицитном эритропоэзе у больных на фоне АХЗ. У остальных (6) — отмечался функциональный дефицит железа. Высокая концентрация ФР, ПРОГП, ГП-25, ИЛ-6 и низкое содержание гемоглобина в ретикулоцитах доказывало это. Уровень ЭПО (24,7 ± 11,7 МЕ/мл) был в пределах верхней границы нормы с колебаниями от 3,2 до 107,1 МЕ/мл. У большинства сотрудников с АХЗ он оказался неадекватным степени АС, в том числе, и у пациентов с АХЗ в сочетании с ЖДА.

Большое значение для дифференциальной диагностики АС имеет определение ЭПО в плазме крови. ЭПО является ключевым регулятором эритропоэза [2, 5]. Данный гормон стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге и одновременно подавляет их апоптоз [2, 10]. Неадекватно низкая продукция ЭПО по отношению к степени АС — характерная особенность АХЗ и в меньшей степени для ЖДА. Имеются данные, в которых представлены исследования по определению уровня ЭПО, адекватного степени анемии [11]. При первой степени анемии относительной недостаточностью ЭПО, считается, если концентрация его в сыворотке крови составляет не менее 70—100 МЕ/мл. При второй и третьей — не менее 150—200 МЕ/мл, и при четвертой — не менее 250—300 МЕ/мл.

Как показало наше исследование, более низкая продукция ЭПО, неадекватная степени АС, отмечалась у большинства больных с АХЗ. Напротив, у сотрудников с ЖДА она была значительно выше нормы и оказалась адекватной у всех пациентов.

Для исключения аутоиммунной гемолитической анемии определяли прямую пробу Кумбса, которая была отрицательной у всех пациентов контрольной группы. Исследование свободного гемоглобина плазмы крови (СГЕМ) не выявило значительного увеличения СГЕМ в плазме крови — показатели были на нижней границе нормы, как у пациентов с АХЗ, так и с ЖДА.

Заключение. Таким образом, АС с микроцитарными гипохромными характеристиками эритроцитов, не всегда говорит о дефиците железа, а иногда может свидетельствовать об АХЗ на фоне длительно протекающих хронических заболеваний. Важно дифференцировать ЖДА от АХЗ, так как подходы к лечению принципиально отличаются. Как показало наше предварительное исследование, значения ИЛ-6, ГП-25, ПРОГП, могут помочь, наряду с ФР, рРТФ и ЭПО, провести дифференциальный диагноз АС. В дальнейшем планируются исследования ИЛ-6, ГП-25, ПРОГП с целью определения их роли в терапевтической тактике при коррекции анемии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3—4, 7, 9—10 см. REFERENCES)

1. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Онкогематология*. 2012; 5 (4): 296—304.
2. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. *Эритропоэз. Эритропоэтин. Железо*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
3. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Особенности метаболизма железа у онкологических больных. *Технология живых систем*. 2013; 10 (5): 3—12.
4. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Возможности современного автоматизированного клинического анализа крови в дифференциальной диагностике истинного и перераспределительного (функционального) дефицита железа при анемическом синдроме онкологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; (5): 21—5.
5. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В., Сергеева А.И., Мамукова Ю.И., Романова Е.А. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия*. 2008; 87 (1): 67—73.

11. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И., Нестерова Ю.А. Анемический синдром у онкологических больных. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009; 20 (4): 57—62.

Поступила 10.12.15

REFERENCES

1. Rukavitsyn O.A. The actual questions of diagnostics and treatment of anemia in chronic diseases. *Onkogematologiya*. 2012; 5 (4): 296—304. (in Russian)
2. Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. *Erythropoiesis, Erythropoietin, Iron [Eritropoez. Eritropoetin. Zhelezo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
3. Thomas C., Thomas L. Anemia of chronic disease pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab. Hematol*. 2005; 11 (1): 14—23.
4. Coyne D. Heparin: clinical utility as a diagnostic tool and the therapeutic target. *Kidney Int*. 2011; 80 (3): 240—9.
5. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N. Features of an iron metabolism in oncologic patients. *Tekhnologiya zhivikh sistem*. 2013; 10 (5): 3—12. (in Russian)
6. Zubrikhina G.N., Blindar' V.N., Matveeva I.I. The possibilities of modern automated clinical analysis in differentiated diagnostic of true and redistributing (functional) iron deficiency under anemic syndrome in oncologic patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; (5): 21—5. (in Russian)
7. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P. et al. A new mouse liverspecific protein homologous to human antibacterial hepcidin is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem*. 2001; 276 (11): 7811—9.
8. Levina A.A., Kazuykova T.V., Tsvetaeva N.V., Sergeeva A.I., Mamukova Yu.I., Romanova E.A. et al. Heparin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatrya*. 2008; 87 (1): 67—73. (in Russian)
9. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K. et al. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest*. 2004; 113 (9): 1271—6.
10. Schrijvers D., de Samblanx H., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice for use. *Ann. Oncol*. 2010; 21 (Suppl. 5): v244—7.
11. Zubrikhina G.N., Blindar' V.N., Matveeva I.I., Nesterova Yu.A. Anemic syndrome in cancer patients. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N.N. Blokhina RAMN*. 2009; 20 (4): 57—62. (in Russian)

Received 10.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.392-036.12

Мурашкина О.Е., Склярова Р.Е., Диденко С.Н.

СЛУЧАЙ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА В ПЕДИАТРИИ

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350007, Краснодар, Российская Федерация

По данным литературы, волосатоклеточный лейкоз встречается у людей в возрасте от 26 до 70 лет, у мужчин в 4 раза чаще, чем у женщин. Заболевание проявляется цитопенией, спленомегалией и присутствием в крови и костном мозге клона лимфоидных клеток с особой морфологией, цитохимическими маркерами и иммунофенотипом (slg +, CD19 +, CD20 +, CD5-, CD10-, с выраженной экспрессией CD25 +, CD103 +). Представленный нами клинический случай заболевания волосатоклеточным лейкозом — впервые выявленный в педиатрической практике у подростка 16 лет.

Ключевые слова: волосатоклеточный лейкоз; проточная цитофлюориметрия; дети; цитохимия.

Для цитирования: Мурашкина О.Е., Склярова Р.Е., Диденко С.Н. Случай волосатоклеточного лейкоза в педиатрии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (4): 223-225. DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-4-223-225

Для корреспонденции: Диденко Светлана Николаевна, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350007, Краснодар, Россия. E-mail: sndidenko@mail.ru