

УДК 615.33-006.6-089:612.398.12

**ФЕРРИТИН И ЖЕЛЕЗОСВЯЗЫВАЮЩАЯ ЕМКОСТЬ СЫВОРОТКИ
ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

Н.Г. Ломтев

Обследованы больные раком желудка после гастрэктомии по Бильрот-II. Депрессия уровня железосодержащих белков и хронический дефицит пула метаболически активного железа связанного с трансферрином сыворотки являлись предикторами развития железодефицитной анемии после гастрэктомии.

Ключевые слова: рак желудка; гастрэктомия; ферритин; железосвязывающая емкость сыворотки.

**FERRITIN AND IRON-BINDING CAPACITY OF THE SERUM
IN GASTRIC CANCER PATIENTS BEFORE AND AFTER SURGERY**

N.G. Lomtev

Patients with gastric cancer have been examined after total gastrectomy by Bilioth-II method. Iron protein depression and metabolic active iron pool deficiency, related with transferrin, were predictors of the iron deficient anemia already in earlier term after total gastrectomy.

Key words: gastric cancer; total gastrectomy; ferritin; iron-binding capacity; transferrin.

Абсорбция железа – достаточно сложный многоступенчатый физиологический процесс, который позволяет ассимилировать от 3 до 15 % железа, поступающего с пищей. Желудку и двенадцатиперстной кишке принадлежит решающая роль в усвоении железа, поэтому удаление желудка и реконструкция верхних отделов тонкой кишки по методу Бильрот-II способны существенно влиять на внутрикишечное усвоение железа и на функции, связанные с участием железа в межлужочном обмене. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано то, что концентрация ферритина в сыворотке значительно повышается при некоторых онкологических заболеваниях, среди которых упоминается и рак желудка [1, 2]. Механизм этого явления не совсем ясен, так как повышение уровня ферритина не всегда можно объяснить изменением общих запасов железа в организме или же эктопической опухолевой секрецией. В других сообщениях приводятся данные о том, что ферритин секретируется в кровь пропорционально общим запасам железа, выполняя функцию донатора этого элемента при состояниях, связанных с потерей железа [3].

В настоящей работе мы исследовали особенности метаболизма железа на этапе депонирования и транспорта как основного источника поддержания обменного пула железа, обеспечивающего его доступность для тканей мишеней. В наших исследова-

ниях изучались уровни ферритина и железосвязывающей емкости сыворотки, которые отражают эти этапы межлужочного обмена железа.

Материал и методы. Обследовано 153 больных раком желудка, из них 66 – в дооперационном периоде и 87 – в различные сроки после полного удаления желудка. Женщин было 51, мужчин – 102. Средний возраст больных составил $55,3 \pm 1,8$ года. В контрольной группе из 58 мужчин и женщин – $52,3 \pm 1,4$ года. С приходом менопаузы после 50 лет половые различия в содержании ферритина у женщин нивелировались. Образцы крови для исследования получали пункцией локтевой вены утром, натощак, в интервале между 8 и 9 часами, оставляли в течение одного часа при $8-12$ °С, центрифугировали, разливали на аликвоты и хранили при температуре -60 °С. Максимальный срок хранения сыворотки до проведения анализа не превышал 3 мес. При выполнении радиоиммунохимического тестирования для исследования общей и латентной железосвязывающей емкости использовали коммерческие наборы RIA-gnost Ferritin (Hoechst, ФРГ), Res-O-Mat TEBK и Res-O-Mat LEBK (Byk-Mallincrodt, ФРГ). Радиометрию проводили на автоматическом гамма-счетчике “CliniGamma-1272” (LKB-Wallac, Швеция). В процессе тестирования выполняли необходимые требования контроля качества.

Таблица 1 – Ферритин и компоненты железосвязывающей емкости сыворотки крови у больных раком желудка (M±m)

Группа	Ферритин		Железосвязывающая емкость сыворотки, моль/л				
	n	нг/л	n	тотальная	латентная	связ. железо	насыщение, %
Контроль	58	77,2±5,3	18	58,1±1,1	39,9±1,7	18,2±0,9	31,8±2,3
РЖ II–III ст.	35	82,2±3,4 p>0,05	26	62,1±4,2 p>0,05	56,3±4,7 p<0,05	5,8±1,5 p<0,05	11,7±3,1 p<0,05
РЖ IV ст.	31	70,9±9,6 p>0,05 p ₁ >0,05	14	48,0±5,3 p>0,05 p ₁ >0,05	38,7±4,3 p>0,05 p ₁ >0,05	9,3±1,6 p<0,05 p ₁ >0,05	19,1±3,4 p<0,05 p ₁ >0,05

Примечание: p – в сравнении с контрольной группой; p₂ – в сравнении с предыдущей группой.

Таблица 2 – Ферритин и компоненты железосвязывающей емкости сыворотки крови после гастрэктомии (M±m)

Группа	Ферритин		Железосвязывающая емкость сыворотки, моль/л				
	n	нг/мл	n	тотальная	латентная	св. жел.	насыщение, %
Контроль	58	77,2±5,3	18	58,1±1,1	39,9±1,7	18,2±0,9	31,8±2,3
До операции	35	82,2±8,4 p>0,05	26	62,1±4,2 p>0,05	56,3±4,7 p<0,05	5,8±1,5 p<0,05	11,7±3,1 p<0,05
14–30 дней	22	145,2±7,8 p<0,01 p<0,05	15	35,4±2,8 p<0,01 p<0,05	26,6±1,5 p<0,05 p ₁ <0,01	8,8±1,8 p<0,05 p<0,05	25,1±3,6 p>0,05 p ₁ <0,05
2–12 месяцев	42	54,1±6,7 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	17	40,3±4,1 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	30,4±2,9 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	9,9±1,3 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	24,9±3,7 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
1–5 лет	32	58,4±2,3 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	13	47,6±2,2 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	36,6±3,5 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	11,0±1,8 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	23,1±4,3 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Свыше 5 лет после операции	23	45,2±5,3 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	14	43,2±3,1 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	35,7±3,3 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	7,8±2,5 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	22,1±3,0 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05

Примечание: p – в сравнении с контрольной группой; p₁ – в сравнении с группой до операции; p₂ – в сравнении с предыдущей группой.

Результаты исследований. Результаты исследований в дооперационном периоде представлены в таблице 1. Несмотря на отсутствие существенных различий в концентрации ферритина и общей железосвязывающей емкости сыворотки между больными и здоровыми, при раке желудка значительно падал уровень насыщения железосвязывающих белков сыворотки железом ($p < 0,01$), наблюдалось отчетливое уменьшение количества циркулирующего в крови железа в отсутствие какой-либо реакции, свидетельствующей о мобилизации депонированного ферритином железа в кровь. Более подробный анализ факторов заболе-

вания, таких как локализация опухоли в желудке, стадия заболевания, гистологический тип опухоли, не выявил их заметного влияния на изучавшиеся параметры. После гастрэктомии (см. таблицу 1) в ближайшие 14–30 суток отмечено значительное, почти двукратное увеличение содержания ферритина в сыворотке крови. Столь же значительным и высокостойчивым оказалось снижение в эти сроки общей железосвязывающей емкости на фоне относительного повышения уровня насыщения железа.

В более отдаленные сроки содержание ферритина опускалось ниже нормы и оставалось при-

мерно на этом уровне на протяжении всех последующих сроков наблюдения. Уровень общей железосвязывающей емкости и количество связанного железа сыворотки также оставались низкими все сроки после операции (таблица 2).

Мы сопоставили приведенные данные с показателями скорости всасывания жиров после гастрэктомии. Оказалось, что у больных с выраженным нарушением внутрикишечного усвоения жиров в сроки свыше 2 мес. уровень ферритина в крови был ниже, нежели у тех пациентов, у которых синдром недостаточности пищеварения и всасывания был выражен слабее. При этом коэффициент корреляции между содержанием ферритина и скоростью всасывания олеиновой кислоты составил $r + 0,76$ ($p < 0,01$). В этой группе из 23 больных с нарушенным всасыванием, гипохромная анемия была выявлена у 15, т. е. более чем в 60 % случаев, тогда как в остальной популяции больных она встречалась реже – в 17 % случаев.

Обсуждение полученных результатов. В печени, в которую поступает абсорбированное железо, пересекаются два цикла перемещений железа в организме: внешний и внутренний. Оба цикла на этапах транспорта и депонирования образуют функциональный перекрест, благодаря продукции печенью трансферрина – сывороточного переносчика железа и внутриклеточного металлопротеина – ферритина. Трансферрин вырабатывается гепатоцитами и является главным компонентом альфа 1-глобулиновой фракции сыворотки. На его долю приходится 3 % всех белков плазмы. Функция трансферрина заключается в связывании окисленного железа (Fe^{+3}) в присутствии CO_2 и переносе его в ткани, главным образом, ретикулоэндотелиальной системы. Трансферрин участвует в регуляции содержания свободного железа в сыворотке, препятствуя его удалению с мочой. Он обладает сравнительно низкой аффинностью и удельной железосвязывающей способностью: одной молекулой трансферрина может переноситься не более двух атомов железа. Из-за значительной концентрации в крови на трансферрин приходится основная часть связанного железа сыворотки. В норме треть связывающих мест трансферрина оккупирована железом. Гораздо большей емкостью обладает ферритин, продуцируемый ретикулоэндотелием печени, в меньшей степени – селезенки и красного мозга. Молекула ферритина на 23 % состоит из атомов железа в виде связи 24 субъединиц апоферритина с гидроксидфосфатом железа. Ферритин накапливается не только в ретикулоэндотелиальных клетках печени, но и в гепатоцитах, а также в слизистой

кишечника и костном мозге [4]. После эритроцитов печень является вторым по емкости органом, депонирующим железо.

Дефицит транспортируемого и депонируемого железа наблюдается у больных раком уже в дооперационном периоде, когда насыщение железосвязывающих белков железом падает в 3 раза по сравнению с контролем. Но он не сопровождается мобилизацией ферритина для поддержания метаболически активного пула железа в крови. Через 14–30 дней после гастрэктомии количество связанного железа в сыворотке крови оставалось низким, но на фоне почти двукратного уменьшения тотальной железосвязывающей емкости сыворотки наблюдался выброс ферритина в кровь, который был обусловлен кровопотерей во время вмешательства. Секреция депонированного ферритина с пониженным содержанием железа носила временный, транзитный характер и исчерпывалась уже через 2 мес. В отдаленные сроки после гастрэктомии уровень ферритина стабильно составлял 60–65 % нормального. Для отдаленных сроков после гастрэктомии характерен абсолютный дефицит железосодержащих белков и снижение их насыщения железом. Взаимосвязь секреции ферритина с состоянием абсорбционной функции тонкой кишки можно было наблюдать у больных с различной степенью нарушений всасывания липидов. Частота железодефицитной анемии находилась в прямой пропорции от выраженности синдрома малабсорбции, который положительно коррелировал с уровнем ферритина в сыворотке крови.

Таким образом, сопряженный с ферритином механизм абсорбции железа, в тонкой кишке не обеспечивал потребности организма в нем, а депрессия уровня железосодержащих белков и хронический дефицит пула метаболически активного железа, связанного с трансферрином являлись предикторами развития железодефицитной анемии уже в ранние сроки после гастрэктомии.

Литература

1. *Grail A., Bates G., Ward A.M. et al.* Serum ferritin as a third marker in germ cell tumors // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1982. V. 18. P. 261.
2. *Bates S., Longo D.* Tumor markers: value and limitation in the management of cancer patients // *Cancer Greatm. Rev.* 1985. V. 12. P. 163–170.
3. *Birgegard G.* Diagnostic tools in the investigation of iron status in man // *Phadedoc Diagnostic Comunciations.* 1981. № 10. P. 3–18.
4. *Johnson R., Barret K.E., Chishan F.K.* Physiology of gastrointestinal tract. Vol. 1&2. Leonardacademicpress. 2006.