

С.М.БАХРАМОВ, Б.С.БАХРАМОВ,
З.И.УБАЙДУЛЛАЕВА, Д.С.МАХМУДОВА

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

под редакцией д.б.н., проф. БУГЛАНОВА А.А.

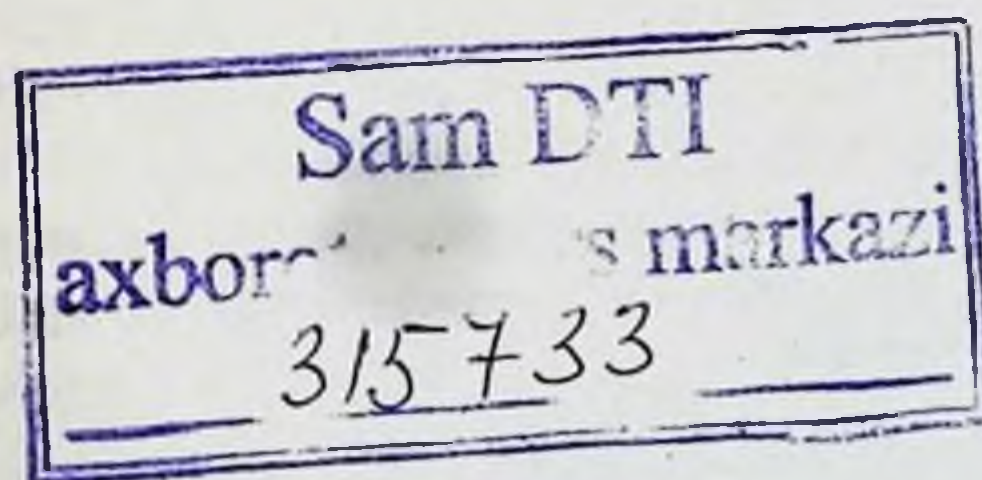


612.11
C 560

**С.М.БАХРАМОВ, Б.С.БАХРАМОВ, З.И.УБАЙДУЛЛАЕВА,
Д.С.МАХМУДОВА**

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

под редакцией д.б.н., проф. БУГЛАНОВА А.А.



**ООО «MEHRIDARYO»
ТАШКЕНТ-2018**

УДК: 612.11(072)

ББК 54.15

С 56

Современные аспекты обмена железа в организме. Учебно-методическое издание. Ташкент. ООО «Mehrldaryo». 2018. 108 стр.

ISBN 978-9943-351-52-3

ББК 54.15

С 56

Авторы:

Бахрамов Саиджалол Махмудович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ТашИУВ;

Бахрамов Баходир Саиджалолович – генеральный директор “NeoLab Diagnostics”;

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна – доктор медицинских наук, директор НПП «Препараты крови» ГУЗХ г.Ташкента;

Махмудова Дилором Салахиддиновна – кандидат биологических наук, НИИГ и ПК МЗ РУз

Монография «Современные аспекты обмена железа в организме» предназначена для специалистов-гематологов, гемотрансфузиологов, терапевтов, педиатров, акушер-гинекологов, врачей-лаборантов, занимающихся проблемами обмена эссенциального гемопоэтического микроэлемента – железа в организме, вопросами нарушений в обмене данного микроэлемента, проявляющимися как дефицит железа в организме, вопросами диагностики этого состояния и его коррекции. В монографии освещены вопросы биохимической и клинической роли железа в организме, железодефицитной анемии, дефицита железа в группах риска, обмена железа в организме, лечения железодефицитной анемии с использованием антианемических препаратов нового поколения, рациональной диагностики дефицита железа в организме.

Монография утверждена на заседании Ученого Совета Ташкентского института усовершенствования врачей 27 сентября 2017 г., протокол №260.

ISBN 978-9943-351-52-3

© Бахрамов С.М., Бахрамов Б.С.,
Убайдуллаева З.И., Махмудова Д.С.

ВВЕДЕНИЕ

Значение эссенциальных микроэлементов для жизнедеятельности организма бесспорно и не вызывает никаких сомнений. Их значимость для поддержания жизнедеятельности определяется вхождением этих микроэлементов в состав многочисленных ферментов и белков, регулирующих те или иные физиологические процессы и биохимические реакции. В последние годы в спектре медико-биологических наук выделилась и бурно развивается такая дисциплина как медицинская микроэлементология, изучающая биологическую роль микроэлементов. И если первые фундаментальные работы по биологической роли микроэлементов появились в середине прошлого века, то в настоящее время число исследований в области медицинской микроэлементологии в мире достигает примерно 10 000 ежегодно. Одним из главных направлений современной микроэлементологии, имеющих важное научно-практическое значение, особенно, для стран центрально-азиатского региона, для системы практического здравоохранения этих стран, является изучение различных аспектов проблемы гипомикроэлементозов в силу их чрезвычайно широкой распространенности в популяции (йододефицит, железодефицит) в широком спектре негативных эффектов, оказываемых этими гипомикроэлементозами на различные системы и функции организма человека. Кроме того, следует отметить, что определенные гипомикроэлементозы в популяциях обусловлены особенностями биогеохимических условий среды проживания этих популяций, когда имеет место обедненность почв, воды определенными микроэлементами, в результате чего через пищевые цепи — растения-животные-человек последний недополучает эссенциальные, жизненно важные микроэлементы, что, в свою очередь, обуславливает развитие эндемических гипомикроэлементозов. Более того, следует отметить, что в клинике заболеваний, нарушений нормального развития, условий для возникновения каких-либо монодефицитов просто не существует.

Даже если можно себе представить существование такого монодефицита, например, дефицита йода на эндемической территории, то уже очень скоро произойдет вмешательство такого монодефицита в усвоение и метаболизацию других важных нутриентов и такой монодефицит обязательно превратится в групповой или комплексный.

Таким образом, многие проблемы, образно говоря «старые» в научной медицине и практическом здравоохранении, в частности, вопросы железодефицита следует рассматривать с новых позиций, не как проблему монодефицита, пусть и преобладающего, но как проблему сочетанного полидефицита тех или иных гемопозитивных факторов, с позиций их кооперативных взаимодействий.

В настоящей монографии авторами дан очерк современной информации по разным аспектам обмена эссенциального гемопозитивного микроэлемента-железа в организме, которая несомненно будет полезна для специалистов, занимающихся проблемой железодефицитного гипомикроэлементоза.

ГЛАВА I. БИОХИМИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

Железо относится к разряду облигатных металлов, т.е. металлов крайне важных для нормального функционирования практически любых биологических систем. Пример того – чрезвычайно широкая распространенность этого металла в биосфере, в составе различных макромолекул, а также в комплексе с низкомолекулярными биологически активными соединениями, железо встречается на всех ступенях эволюционной лестницы – от бактерий до высших организмов.

Биохимическая значимость железа определяется прежде всего его активным участием в клеточном дыхании, являющимся непременным условием существования всякой живой клетки. Железо в комплексе с порфиринами в качестве простетической группы входит в состав важных и необходимых для жизнедеятельности организма белков-хромопротеидов, обеспечивающих электронпереносящую активность в цепи биологического окисления. К числу таких белков-хромопротеидов относится, например, цитохромоксидаза – фермент дыхательной цепи, непосредственно взаимодействующий с кислородом, а также цитохромные компоненты, локализованные в мембранах митохондрий и эндоплазматического ретикулума. В составе гема железо является также одним из основных компонентов гемоглобина – универсальной молекулы, обеспечивающей связывание, транспорт и передачу кислорода акцепторным клеткам и тканям и миоглобина, гемосодержащего белка, выполняющего аналогичные функции в мышцах. Однако процессы дыхания и транспорта электронов в цепи биологического окисления являются не единственными биохимическими процессами, протекающими при непосредственном участии ионов железа.

Исследования последних лет показали участие этого металла в ряде других важных физиологических процессах, протекающих на клеточном и молекулярном уровне, в частности, в процессах митоза, клеточного и неспецифического иммунитета, в процессах синтеза коллагена и ДНК, обмена холестерина, в реакциях образования свободных радикалов в тканях организма (Колосова Н.Г. и др., 2011, Л.

Башкирова и др., 2004). Участие железа в этих процессах опосредовано железосодержащими белками и ферментами, общее количество которых достигает более 100 или железозависимыми ферментами. Последние, в отличие от ферментов, содержащих в своем составе железо в качестве кофактора, например, в составе простетической гемовой группы, требуют для реализации своей ферментативной активности присутствия в окружающей среде ионного железа в пределах концентраций последнего 10-200 мМ. К таким железозависимым ферментам относятся – аконитаза, гаммабутиробетанигидроксилаза, миоинозитолоксигеназа, тирозингидролаза, триптофангидроксилаза, фенилаланингидролаза, фосфоэнолпируваткарбоксикиназа, рибонуклеотидредуктаза.

Высокая реакционная способность, лабильность железа делает его незаменимым для многочисленных важных биохимических процессов. Однако в физиологических условиях двухвалентное железо (ферро-) быстро окисляется и переходит в свою термодинамически стабильную форму – в трехвалентное железо (ферри-). Последнее в биологических жидкостях обычно гидролизуется с образованием малорастворимых комплексов. Такой процесс имеет место, например, при формировании железосодержащего ядра в ферритине. Следует отметить также, что при физиологическом рН ферри-железо не только малорастворимо, но и токсично. Поэтому в ходе эволюции выработались специальные агенты для малорастворимого ферриона железа, способные накапливать феррижелезо в нетоксичной, растворимой и легкодоступной форме, а также транспортировать это железо для нужд синтеза многочисленных важных для жизнедеятельности железосодержащих белков. Такими агентами представляющими собой соответственно запасную и транспортную форму железа, являются в организме металлопротеиды – ферритин и трансферрин. Эти металлопротеиды могут также служить примером соответственно двух больших групп, на которые можно условно разделить весь пул внутриорганизменного железа – на железо клеточное и внеклеточное. Из общего количества железа, определяемого величиной 3.0-5.0 г, подавляющая часть имеет клеточную локализацию и ассоциировано с различными металлопротеидами. Общее количество железа в организме зависит от пола, у женщин это количество меньше – 3.0-4.0 г, у мужчин больше – 3.0-5.0 г. Тем не менее, льви-

ная доля железа от общего количества этого металла в организме, в процентном отношении составляющая порядка 57-60% приходится на гемоглобин, около 9%- на миоглобин. Небольшая часть, но с точки зрения функциональной значимости очень важная часть железа присутствует в цитохромных компонентах дыхательной цепи, в каталазе и других железосодержащих ферментах. Существенная часть железа (1.5 г) находится в виде негемовых запасов железа ферритина и гемосидерина. Во внеклеточных жидкостях – в сыворотке крови и лимфе железо находится исключительно в связанном состоянии, в комплексе с белками. Спектр таких белков достаточно широк и включает, в первую очередь, железосвязывающий и железотранспортный белок – трансферрин, сывороточный ферритин, сывороточный лактоферрин, а также такие металлопротеиды как гемопексин, связывающий в кровотоке и переносящий в паренхиму печени свободный гем и гаптоглобин, связывающий и транспортирующий в паренхиму печени свободный гемоглобин, появляющийся в крови в результате физиологического или патологического внутрисосудистого гемолиза эритроцитов.

Концентрация железа в сыворотке крови здорового взрослого человека довольно широко варьирует, составляя 12.5 – 30.4 мкмоль/л в единицах СИ (или в устаревших единицах СГС- 70-170 мкг/100 мл) (Л.Идельсон, 1981). Козинец Г.И. и др., 2011 дает данные о содержании железа в сыворотке крови у здоровых мужчин и женщин с нормальным метаболизмом железа, приводя следующие показатели – у мужчин содержание железа в сыворотке крови составляет- 12.0-29.0 мкмоль/л в единицах СИ (или в устаревших единицах СГС-0.6-1.7 мг/л), у женщин 9.0-27.0 мкмоль/л в единицах СИ (или в устаревших единицах СГС-0.5-1.6 мг/л), у детей до 2 лет -7.0-18.0 мкмоль/л в единицах СИ (или в устаревших единицах СГС-0.4 мг/л), у детей 7-16 лет – 9.0-22.0 мкмоль/л (или в устаревших единицах СГС- 0.5-1.2 мг/л).

В целом следует отметить, что приводимые в литературе данные показатели, как средних, так и референтных интервалов содержания сывороточного железа (СЖ) достаточно сильно разнятся (см. табл.1).

В таблице 1 представлены показатели СЖ, приводимые в литературе.

Таблица 1.

Показатели сывороточного железа в крови у здоровых людей

Авторы	Концентрация сывороточного железа в мкмоль/л		
	Среднее значение и референтный интервал	Мужчины	Женщины
Н.Г.Шевченко, 1999 г.	7.0 – 27.0	9.0 – 29.0	7.0 – 27.0
В.С.Камышников, 2003 г.	12.5 – 30.4	21.5	14.3
В.В.Долгов, 1996 г.	8.9 – 31.2	–	–
В.Г.Михайлов и др., 2004 г.	18.2 ± 1.64	–	–
Л.И.Идельсон, 1981 г.	12.5 – 30.4	–	–
И.В.Смирнов и др., 1999 г.	17.0	3.0 – 32.0	3.0 – 32.0
П.А.Воробьев, 2001 г.	12.0 – 30.0	13.0 – 30.0	12.0 – 30.0
А.А.Бугланов и др., 2005 г.	14.6 – 37.5	24.1 ± 0.36	20.8 ± 0.35
А.А.Левина и др., 2001 г.	14.0 – 25.0	–	–

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, средние показатели уровня СЖ, а также их референтные интервалы, как у мужчин, так и у женщин достаточно сильно разнятся, при том, что все эти показатели определены с использованием унифицированного метода Генри с использованием в качестве проявляющего цветореагента – батофенантролина. Очевидно, что в связи с большой вариабельностью показателей обмена железа, в том числе и сывороточного Fe, однократное его определение в течение суток часто не может служить диагностическим критерием при выявлении латентного ДЖ и, по-видимому, возможность индивидуального подхода к оценке показателей обмена железа во многом реальна при анализе временной организации обмена этого гемопозитического биометалла, с учетом принципов хронобиологии.

В количественном же отношении такое содержание железа в сыворотке крови взрослого человека сравнимо лишь с содержанием цинка и меди и намного превышает концентрацию в сыворотке

крови других металлов. В сравнении же с пулом клеточного железа общее содержание этого металла во всем объеме циркулирующей крови у взрослого человека незначительно и составляет около 3.0-3.5 мг.

Содержание железа в сыворотке крови у человека варьирует в течение суток в соответствии с определенными хронобиологическими ритмами, так в вечерние часы концентрация железа обычно на 25-30% меньше, чем в утренние часы. Это можно объяснить тем, что уровень железа в сыворотке крови представляет собой интегральный показатель динамического равновесия двух разнонаправленных процессов – поступления этого металла из различных источников: клеток ретикулоэндотелиальной системы, слизистой кишечника, тканевых депо, лабильного эритропоэтического пула и его утилизации для синтеза гемоглобина, а также других железосодержащих белков. И, следовательно, изменения уровня железа в крови на протяжении суток должны зависеть от циркадной периодичности процессов поступления и утилизации железа. Концентрация железа в других биологических жидкостях значительно меньше, чем в сыворотке крови, например, содержание железа в молоке у кормящих матерей в среднем колеблется в пределах 5.4-9.0 мкмоль/л (30.0-50.0 мкг/100 мл) (А.А.Бугланов и др., 2001).

Все клеточные железосодержащие белки и ферменты по характеру связи с этим металлом, можно разделить на три группы. Первую группу, помимо гемоглобина и миоглобина, составляют гемсодержащие ферменты – цитохромы каталаза и пероксидаза. Вторую группу составляют ферросульфобелки и феррофлавопротеины, куда относятся негемовые ферменты, локализованные в митохондриях, также участвующие в транспорте электронов, но содержащие в своем составе больше железа, чем цитохромы. Это – НАДН-дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа и ксантиноксидаза. И третья группа металлопротеидов, представляющих клеточное железо, это ферменты не содержащие непосредственно в своем составе железо, но использующие его как кофактор. Сюда относятся аконитаза, фермент участвующий в цикле трикарбоновых кислот, а также ряд ферментов, перечисленных выше.

К группе внеклеточных соединений железа относится железосвязывающий белок сыворотки крови – трансферрин (Tf) и близкий к

нему по структуре и физико-химическим свойствам железосвязывающий белок–лактоферрин (Lf), встречающийся практически во всех биологических жидкостях. К этой же группе внеклеточных соединений железа можно отнести также сывороточный ферритин и гемсвязывающий белок сыворотки крови – гемопексин (Hx). В таблице 2 представлены основные железосодержащие металлопротеиды организма человека.

Таблица 2.

Железосодержащие металлопротеиды

Металлопротеид	Молекулярная масса	Число атомов железа в молекуле	Место локализации металлопротеида	Функция
Гемсодержащие				
Гемоглобин	65 000	4 протогема	Эритроциты	Перенос O ₂
Миоглобин	17 000	1 протогем	Мышцы	Перенос O ₂
Цитохром аа ₃	180 000	2 гема а	Митохондрии	Терминальное окисление
в	18 000-30 000	1 протогем	Митохондрии	Транспорт электронов
с ₁	37 000	1 гем с	Митохондрии	Транспорт электронов
с	12 000	1 гем с	Митохондрии	Транспорт электронов
в ₅	12 000	1 протогем	Эндоплазматический ретикулум	Транспорт электронов
Р-450			Эндоплазматический ретикулум	Гидроксилирование стероидов и лекарств
Каталаза	240 000	4 протогема	Эритроциты	Расщепление перекиси
Лактопероксидаза	93 000	1 протогем	Молоко	Расщепление перекиси
Триптофан Пирролаза		Гемзависимый	Цитоплазма гепатоцитов	L-триптофан-формилкинуреин

Негемовые				
Аконитаза	66 000	2 Fe 3 S	Миокард	Лимоннокислый цикл
Андренодоксин	12 500	2 Fe 2 S	Митохондрии надпочечников	Гидроксилирование стероидов
СДГ Fe-S протеин	27 000	2 Fe 2 S	Митохондрии	Транспорт электронов
СДГ флavo-протеин	70 000	4 Fe 4 S 1 ФАД	Митохондрии	Транспорт электронов
НАДН дегидрогеназа		23-28 Fe+S ФМН	Митохондрии	Транспорт электронов
Ксантин оксидаза	275 000	8Fe 8S 2ФАД 2 Mo	Молоко	Гипоксантин Мочевая кислота
Трансферрин	77 000	2	Сыворотка крови	Транспорт электронов
Лактоферрин	77 000	2	Молоко	Транспорт электронов
Ферритин	450000-900000	0-4500	Все ткани	Депонирование железа

Примечание: СДГ- сукцинатдегидрогеназа

Нарушения в гомеостазе железа проявляются как синдромы дефицита и перегрузки железом. Патологии в обмене железа могут носить как приобретенный, так и наследственный характер. Наследственные заболевания, связанные с железом проявляются, как правило, при недостаточности соответствующих металлопротеидов (например, атрансферринемия) и металлоферментов и они возникают в результате нарушений на разных стадиях обмена железа – абсорбции, транспорта, накопления и утилизации.

Основным проявлением недостаточности железа в организме человека является развитие железодефицитной анемии, которая клинически проявляется анемической гипоксией и специфическим сидеропеническим синдромом.

ГЛАВА II. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Эпидемиология железодефицитной анемии. Как известно, актуальность тех или иных проблем для научной медицины и практического здравоохранения определяется, в первую очередь, эпидемиологическим аспектом этой проблемы, т.е. распространенностью той или иной патологии в популяции, далее степенью ее воздействия на системы и функции организма, влияющие на качество жизни больных, на наследственность и т.д. В этой связи анемия, железодефицитная анемия требует серьезного внимания со стороны специалистов различного профиля, разработки единой стратегии решения этой проблемы во всех ее аспектах.

Как показывают современные медико-демографические исследования, железодефицитная анемия представляет собой наиболее часто встречающуюся форму нутритивного (пищевого) дефицита в популяциях, в количественном же отношении наибольшее распространение анемия имеет среди женщин фертильного, репродуктивного возраста, а также среди детей (Д.Н. Сулейманова и др., 2000, Л.М. Казакова, 2001, В.М. Чернов, 2001). Пожалуй, ни одно другое патофизиологическое состояние не является таким массовым как дефицит железа, в настоящее время более 1 млрд. людей на планете в той или иной степени страдают только от алиментарного дефицита железа (А.П. Авцын и др., 1991, А.В. Кудрин, 1998). Показано, что дефицит железа является безусловным спутником социально-экономической обеспеченности и прежде всего, несбалансированного и неполноценного питания населения (С.А. Диканбаева, 2000, И.И. Деметьева, 2013). Кроме этих причин, развитию дефицитных состояний и, в частности, железодефицитных, способствуют природные условия, особых, так называемых, биогеохимических провинций, в почвах и водах которых содержится очень низкое, недостаточное содержание железа, в результате чего у проживающих в этих зонах лиц отсутствует столь необходимый круговорот железа – почва-растения-животные-человек-почва (П.А. Воробьев, 2001, Велданова М.В., 2001., Веревина М.Л. и др., 2010; А.П. Бульбан, 2008).

Дефицит железа является главной причиной анемии, при этом железодефицитная анемия (ЖДА) является самым распространенным среди всех анемических синдромов и имеет значительное распространение среди женщин фертильного возраста, а также беременных женщин, при этом частота выявляемости ЖДА в популяции женщин варьирует в различных регионах и странах и определяется многими эпидемиологическими факторами – возрастом, принадлежностью к тому или иному этносу, этногеографическими и социально-экономическими особенностями и условиями проживания (Веревина М.Л. и др., 2010).

В последние годы об анемии принято говорить как о скрытой эпидемии (L.T. Goodnough et al., 2004), учитывая феномен значительной распространенности этой патологии среди практически всех слоев и групп населения. К сожалению, традиционно и длительный период система здравоохранения не обращала должного внимания на анемию как на серьезное и достаточно распространенное патологическое состояние, включая и популяции индустриально развитых стран, где традиционно высок социально-экономический уровень жизни населения и где в том числе осуществляются целевые программы по массовой профилактике дефицита железа, например, через программы фортификации муки железом или через программы обязательной сапплементации медикаментозным железом в группах риска. Например, в 1996г. Национальный центр статистики здоровья США привел такие данные, что около 3, 4 млн. американцев имели анемию (USDHHS, 2000, 2001).

Многочисленные кооперативные эпидемиологические исследования, проведенные на больших территориях среди населения в Российской Федерации, показывают, что, в наиболее многочисленной группе риска у женщин детородного возраста (от 14 до 40-50 лет) ЖДА выявляется у 40-60% (В.А. Белошевский, 2000, 2003; А.А. Левина и др., 2001, В.И. Петухов и др., 2001, С.А. Гусева, 2002).

Весьма значительна выявляемость дефицита железа в отдельных популяциях населения стран где рыночная экономика находится в стадии развития, в частности, в Центральноазиатском регионе (АСС/SCN, 2000). Например, по данным общенационального медико-демографического исследования 1995 года в Казахстане у 49% женщин фертильного возраста и 69% детей в возрасте до 3 лет (одна из наибо-

лее уязвимых по дефициту железа групп риска) была выявлена анемия (Р.А. Шакиева и др., 2001). Изучение распространенности анемии в Узбекистане (1996) и в Кыргызстане (1997) показало примерно аналогичные результаты-60% и 38% среди женщин фертильного возраста и 61% и 50% среди детей раннего возраста (Т. Шарманов, 1998). Исследования, проведенные в последние годы в Узбекистане по выявлению анемии с использованием репрезентативной выборки, а также с использованием в качестве скринирующих признаков дефицита железа, не показателя гемоглобина, а высокоинформативных маркеров обмена железа, например, ферритина сыворотки крови или растворимых трансферриновых рецепторов в сыворотке крови, позволило представить реальную картину распространенности железодефицитных состояний. (Х.Я.Каримов и др., 2010; Д.Н. Сулейманова и др., 2000; О.К. Худайбергганов и др., 2004; Д.К. Каландаров, 2002).

Как показывают данные исследования, распространенность ЖДС в различных регионах Узбекистана оказывается неодинаковой, также как она неодинакова в разных субпопуляциях населения страны-среди мужчин и женщин, неодинакова она и в группах риска по развитию этой патологии – среди детей, подростков, беременных и кормящих матерей, лиц пожилого и старческого возраста (А.Л.Горбачев и др., 2009; Г.Ж.Жарилкасынова, 2008; К.Д.Назаров, 2003).

Здесь уместно отметить, что распространенность ЖДС вообще и ЖДА в частности в популяции варьирует в зависимости от степени воздействия на организм различных факторов – климато-географических, экономических, антропогенных и др., которые определяют в своей совокупности особенности, так называемых биогеохимических провинций или зон.

Например, по данным Л.Л. Еременко с соавт., 1994 г. экстремальная среда обитания, а именно короткий световой день, низкие температуры - у жителей северных регионов России, явно влияют на показатели красной крови. Такие изменения, как увеличение гематокрита и снижение концентрации гемоглобина в эритроцитах рассматриваются этими исследователями как адаптационно-приспособительные реакции организма на длительное пребывание человека в подобных условиях. При этом авторам удалось доказать достоверное увеличение заболеваемости ЖДА в зависимости от длительности проживания

ния в северных регионах России. Показано, в частности, что дефицит железа у обследованных лиц в холодном климате встречался вдвое чаще, чем, например, в средней полосе России.

Обследование жителей Кыргызстана показало, что частота ЖДА и дефицита железа, в частности, зависит от экологических условий и профиля производственной деятельности. Так, наиболее низкая заболеваемость ЖДА среди населения отмечалась в высокогорье, а в долинных районах она была существенно выше и наибольшую частоту случаев ЖДА в Кыргызстане выявили в местах выращивания табака (А.А. Левина и др.; 2001, М.В. Туроббоев и др., 1989).

Исследованиями О.А. Атаниязовой и других установлена прямая взаимосвязь между воздействием, (причем длительное время) на организм, в частности, матерей и детей, неблагоприятных факторов экологической среды региона южного Приаралья (на примере Каракалпакстана) и заболеваемостью, в частности женщин репродуктивного возраста, анемией (О.А. Атаниязова, 2001, Р.Р. Реимов, 2001). На эту же связь указывают и исследования К.Д. Назарова 2003, 2005, 2006 годах, изучившего частоту ЖДС среди городских и сельских дошкольников, живущих в регионе южного Приаралья (на примере Хорезмского вилоята Узбекистана).

Как указывают (В.Я. Шустов и др., 1990), среди малоизученных факторов, определяющих развитие дефицита железа, особое место занимают именно биогеохимические особенности тех или иных регионов. Недостаточное содержание ряда гемопотетических микроэлементов в почве, воде, продуктах питания животного и растительного происхождения естественно приводит к их дефициту в организме человека, что, в свою очередь, способствует нарушению обменных процессов синтеза гема (А.В. Кудрин, 1998, А.В. Кудрин и др., 2000).

Этиология железодефицитной анемии. Анемия или малокровие – это патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина (< 130 г/л - для мужчин, < 120 г/л - для женщин, < 110 г/л - для беременных) и реже числа эритроцитов в единице объема крови. В настоящее время широкое распространение анемии отмечено во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения от анемии страдает около 1, 8 млрд. человек на Земле. А что касается России, то ЖДА и скрытой формой дефицита железа страдает 50-80% населения. Анемия – это довольно

таки распространенные заболевания, связанные с массой самых разных причин (О.А.Цветкова, 2009). Причинами сниженного содержания железа в организме могут быть его недостаточное поступление с пищей, расстройства метаболизма железа, нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте. Ситуации, связанные с относительным или абсолютным дефицитом железа, могут возникать при увеличенной потребности организма в этом биометалле. К таким ситуациям следует отнести беременность, лактацию, периоды роста и развития. Наконец, причиной дефицита железа могут быть острые или хронические кровопотери. Недостаток железа является одной из самых распространенных причин возникновения анемий – обильное кровотечение, ослабление организма, нарушение нервно-психических функций и снижения интеллекта у детей.

Причины дефицита железа:

1) недостаточное поступление (неадекватное питание, вегетарианская диета, недоедание);

2) недостаточное потребление железа с пищей.

Этот фактор имеет место у тех людей, которые употребляют в пищу недостаточное количество продуктов, содержащих большое количество железа (например, мяса или кукурузных хлопьев к завтраку), а также богатых протеинами овощей (бобы, орехи, семечки и яйца).

3) снижение всасывания железа в кишечнике;

Недостаточная усвояемость пищи. Данный фактор неразрывно связан с употребляемой пищей и чаще всего встречается у вегетарианцев или полувегетарианцев. Относительно низкое поступление витамина С в организм этих людей из свежих фруктов, овощей и чая - хорошего источника танина - или таких продуктов, как отруби и чипсы, приводит к тому, что они начинают усваивать значительно меньше железа из овощей по сравнению с тем, что необходимо человеку для его нормальной жизнедеятельности. Недостаточная усвояемость пищи иногда бывает связана с различными нарушениями процесса пищеварения, возникающими в результате поражения желудка, кишечника или поджелудочной железы. Например, это может быть вызвано удалением части желудка после перенесенной опе-

рации, какими-либо заболеваниями органов брюшной полости или другими серьезными нарушениями функционирования кишечника.

4) нарушение регуляции обмена витамина С;

Витамин С нормализует уровень холестерина в крови, способствует усвоению железа из пищи, требуется для нормального кроветворения, влияет на обмен многих витаминов. Поступающий с пищей витамин С начинает всасываться уже в полости рта и желудке, но основное его количество усваивается в тонкой кишке. В теле здорового взрослого человека содержится от 4 до 6 г аскорбиновой кислоты.

5) избыточное поступление в организм фосфатов, оксалатов, кальция, цинка, витамина Е;

Фосфаты, входящие в состав яиц, сыра и молока; оксалаты, фитаты и танины, содержащиеся в черном чае, отрубях, кофе препятствуют усвоению железа. Кальций способствует усвоению железа, за исключением тех случаев, когда дозы кальция чрезвычайно велики. Витамин Е и цинк в высоких концентрациях снижают усвоение железа. Кофе, темная овощная зелень, а также дефицит витамина А могут снижать способность организма усваивать железо.

б) поступление в организм железосвязывающих веществ (комплексонов) извне (медикаменты, в т.ч. препараты фтора, антациды) и их образование в организме при ряде заболеваний - это опухоли, ревматизм, гастрит с пониженной кислотобразующей функцией, дисбактериоз.

Основные признаки дефицита железа:

- развитие железодефицитных анемий;
- головные боли и головокружения, слабость, утомляемость, непереносимость холода, снижение памяти и концентрации внимания;
- замедление умственного и физического развития у детей, неадекватное поведение;
- учащенное сердцебиение при незначительной физической нагрузке;
- растрескивание слизистых оболочек в углах рта, покраснение и сглаженность поверхности языка, атрофия вкусовых сосочков;
- ломкость, утончение, деформация ногтей;
- образование трещин в области пяток;

San DTI
axborot resurs markazi
17
315733

- извращение вкуса (тяга к поеданию непищевых веществ), особенно, у детей младшего возраста, затрудненное глотание, запоры;
- угнетение клеточного и гуморального иммунитета;
- повышение общей заболеваемости (простудные и инфекционные болезни у детей, гнойничковые поражения кожи, энтеропатии);
- чрезмерное выпадение волос у женщин;
- небольшие расстройства процесса пищеварения, особенно в детском возрасте.
- возможно, повышенное желание есть мел, мороженое или пить охлажденные напитки.
- ухудшение регуляции температуры тела.
- повышенная утомляемость.

Здесь необходимо отметить, что все вышеприведенные симптомы могут также быть вызваны и рядом других причин. Поэтому точный диагноз может быть поставлен больному лишь на основании всестороннего медицинского обследования и анализа содержания питательных веществ в употребляемой им пище.

Выявление латентного дефицита железа требует определения:

- концентрации железа в сыворотке крови (плазме);
- уровня трансферрина и насыщения его железом;
- концентрации ферритина в сыворотке крови;
- при этом необходимо знать, что содержание железа в крови составляет 0, 2-0, 5 % всего железа - «верхушка айсберга», а концентрация железа в сыворотке широко варьирует по различным причинам: возраст, пол, циркадные ритмы.

Как видно из сказанного выше – железодефицитное состояние встречается часто среди всего населения планеты и вполне справедливо недостаток железа относят к числу наиболее распространенных нутритивных дефицитов, и, особенно, среди женского и детского населения. Сам по себе дефицит железа является главной причиной развития анемии, в свою очередь, ЖДА обуславливает широкий спектр неблагоприятных воздействий на различные системы и функции организма (А.Л.Тихомиров и др., 2006).

Костный мозг. Общие морфологические изменения при дефиците железа характеризуются увеличением объема и снижением плотности митохондрий в клетках эритроидного ряда. В них уменьшается содержание нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), снижается скорость включения тимидина в состав ДНК, снижается скорость включения железа в молекулы гема при синтезе последнего, снижается также содержание РНК в ретикулоцитах. Снижение скорости синтеза ДНК и, как следствие этого, изменения в процессах пролиферации эритроидных клеток обусловлен уменьшением функциональной активности фермента рибонуклеотидредуктазы, кофактором которой является железо. При выраженном дефиците железа нарушается нормальное функционирование мультиферментной системы синтеза аминолевулиновой кислоты и как следствие этого и синтеза функционально способных молекул гема. Интересно, что процессы происходят в отсутствие энергетических нарушений, т.е. при нормальном потреблении клетками глюкозы и даже повышенном содержании АТФ в клетках, что указывает на первичность расстройств в синтезе гема вследствие дефицита железа, а не только на опосредованное его влияние через снижение функциональной активности ферментов дыхательной цепи.

Мышечная ткань. В мышечной ткани вследствие дефицита железа отмечается снижение работоспособности. Причиной функциональной недостаточности мышц является сниженная активность железосодержащих ферментов, в частности, α -глицерофосфатдегидрогеназы. При дефиците железа падает активность ряда цитохромов в митохондриях мышечных волокон и, как следствие, снижается скорость АДФ зависимого окисления пирувата, глутамата и сукцината, что усугубляет неблагоприятное влияние дефицита железа на толерантность к физической нагрузке.

Психомоторика. При выраженном дефиците железа имеет место нарушение поведенческих реакций, причина которых кроется в снижении активности ряда ферментов, играющих исключительную роль в обмене биологически активных соединений, относящихся к биогенным аминам, серотонина и катехоламина. К числу таких ферментов относится альдегидоксидаза и аминоксидаза, в результате снижения активности этих энзимов нарушается метаболизм вышеуказанных медиаторов, возникает эффект возрастания их концен-

трации в центральной нервной системе. Установлено, что дефицит железа обуславливает снижение активности левого полушария головного мозга, которое, во-многом, определяет умственные способности человека, хроническая недостаточность железа может приводить к ослаблению всех видов памяти. Показана прямая корреляция между характером обмена железа в организме и уровнем познавательной активности, в частности, установлено, что такая важная составляющая познавательной активности человека как беглость речи страдает при дефиците железа.

Иммунитет. Дефицит железа в организме оказывает прямое влияние на процессы формирования иммунных реакций в организме. При дефиците железа в биологических жидкостях организма снижены такие важные факторы неспецифического иммунитета как лизоцим и железосвязывающий белок-лактоферрин, снижены уровни компонентов комплемента С3 и С4. Нейтрофилы имеют слабую способность к фагоцитозу, вследствие недостаточного содержания железосодержащего фермента – миелопероксидазы. При дефиците железа страдает клеточный иммунитет, в частности, уменьшается содержание Т- и В- лимфоцитов в кровотоке. Гуморальный иммунитет также снижается на фоне дефицита железа, особенно, уровень иммуноглобулина G. Для детской популяции характерно увеличение заболеваемости инфекциями, затяжное и осложненное течение бактериальных инфекционных заболеваний, вследствие снижения иммунологической резистентности детского организма на фоне дефицита железа. Дефицит железа оказывает отрицательное воздействие на напряженность поствакцинального иммунитета, т.е. вакцинация против многих инфекций у детей с дефицитом железа оказывается малоэффективной, а феррокоррекция у таких детей их статуса железа заметно повышает поствакцинальную напряженность иммунитета.

Пищеварительный тракт. Отмечаются нарушения и поражения пищеварительного тракта при дефиците железа, в частности, для желудка характерно развитие хронического гастрита. При этом снижение секреции и кислотообразования у больных объясняется дисрегенераторными процессами в слизистой желудка, обусловленными общими трофическими расстройствами при дефиците железа. Другим аспектом нарушений со стороны пищеварительного тракта

при дефиците железа является нарушение всасывания в кишечнике, например, различных металлов. Так как кооперативное взаимодействие различных металлов при абсорбции в желудочно-кишечном тракте связано с механизмами, регулируемые по типу обратной связи, то тканевой дефицит железа в слизистой кишечника может вызвать увеличенную абсорбцию металлов-антагонистов железа, например, кадмия и накопление их в организме в токсических концентрациях.

Сердечно-сосудистая система. Длительно существующий дефицит железа в организме обуславливает ряд изменений как на клеточном, так и на органном уровне в сердечно-сосудистой системе. К этим патофизиологическим изменениям относится вегетативная дисфункция с превалированием дистонии по гипотоническому типу, анемическая дисметаболическая кардиомиопатия, анемическая дисметаболическая миокардиодистрофия с некоронарной ишемией и без неё. Зачастую при хроническом дефиците железа отмечается застойная сердечная левожелудочковая недостаточность за счет его пассивного расслабления.

ГЛАВА III. ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА В ГРУППАХ РИСКА

Поддержание баланса железа является неременным условием нормального функционирования организма, многих важных биохимических и физиологических процессов как на молекулярном, так и на органном уровне. Баланс железа определяется соотношением абсорбции, утилизации в организме и экскреции. Экскреция железа, определяемая его потерями при десквамации кишечного и кожного эпителия, незначительными кровопотерями в физиологически допустимых границах, в целом уравнивается абсорбцией этого биометалла, хотя в определенные периоды жизни экскреция железа может увеличиться в результате менструальных кровопотерь. Утилизация железа в организме может значительно усиливаться, приводя к дисбалансу этого элемента и возрастанию вероятности развития его дефицита. Хронологически это соответствует периоду раннего детства, подростковому и юношескому возрасту, когда увеличение массы тела и объема циркулирующей крови усиливает метаболизм железа, у женщин – периоду беременности и лактации, когда имеется значительное напряжение процессов обмена железа, связанное с созданием фетоплацентарного комплекса и возрастающими потребностями плода в железе. Наконец, колебания содержания железа, обуславливающие риск его дефицита, отмечены у лиц пожилого и старческого возраста. Риск развития дефицита железа велик и при регулярном донорстве крови.

Дети раннего возраста. После рождения стабильное снабжение организма железом, существовавшее в антенатальный период, благодаря плацентарному механизму, заменяется менее эффективным пищевым, нутритивным механизмом обеспечения железом, зависящем от ряда факторов, как например, содержания железа в грудном материнском молоке, биодоступности и биоусвояемости его в желудочно-кишечном тракте новорожденного, эффектов ингибиции абсорбции этого биометалла в силу феномена мальабсорбции или других причин. Поддержание эритропоэза на физиологическом уровне в постнатальный период обеспечивается преимущественно за счет запасов железа, заложенных в антенатальный период, однако длительность

периода физиологического обеспечения зависит от объема запасов железа. Как правило, при физиологической беременности у матери и, следовательно, при нормальной феррокинетики в функциональной системе «мать-плод», запасов железа у новорожденного достаточно, чтобы поддерживать в норме эритропоэз в течение первого года жизни. Следовательно, риск развития железодефицитного эритропоэза в этот период у них минимален. У недоношенных и детей, родившихся от анемичных матерей, запасы железа меньше физиологической нормы (даже при условии индивидуальных колебаний), поэтому риск развития нарушений в гомеостазе у них повышен уже в первом полугодии жизни.

У доношенных новорожденных, родившихся от здоровых матерей, при рождении общее количество железа в организме в расчете на единицу массы тела представляет константную величину и составляет примерно 75 мг/кг, при этом 25% от этого общего количества составляет запасной фонд железа. После рождения в метаболизме железа новорожденного происходят определенные флуктуации соответственно особенностям эритропоэза этого периода, которые можно охарактеризовать тремя периодами.

На первом этапе, хронологически охватывающем первые 8-12 недель жизни, происходит прогрессивное снижение уровня общего гемоглобина в периферической крови у новорожденных с наибольшего (в среднем 170-190 г/л) до наименьшего (в среднем до 115-120 г/л). Такое снижение уровня гемоглобина является следствием постнатальной супрессии эритропоэза, в сочетании с увеличивающимся объемом крови, обусловленным быстрым ростом организма. Супрессия эритропоэза, в свою очередь, обусловлена переходом на легочное дыхание, сопровождающееся увеличением насыщенности крови кислородом, которое приводит к улучшению снабжения им тканей организма. Таким образом, потребности организма в большом количестве эритроцитов как переносчиков кислорода после рождения отпадает. Такие флуктуации в эритропоэзе, характеризующиеся снижением уровня гемоглобина и количества эритроцитов в периферической крови квалифицируются как «физиологическая анемия» новорожденных. Процессы феррокинетики на этом этапе характеризуются увеличением запасного фонда железа в организме новорожденного, за счет того, что только малая часть железа, освобождаю-

шегося в результате деструкции отживших эритроцитов в кровяном русле при укороченном сроке их жизни (70-90 дней), реутилизируется для нужд эритропоэза, а большая часть аккумулируется в депо. Увеличение запасов железа в организме новорожденных на этом этапе подтверждается повышением содержания сывороточного ферритина, в среднем с 200-220 нг/мл при рождении до 380-400 нг/мл. Процент абсорбции пищевого железа из грудного молока на этом этапе у новорожденных наименьший, что объясняется ингибирующим эффектом, который оказывают увеличивающиеся запасы железа на абсорбцию этого биометалла в желудочно-кишечном тракте.

Второй этап характеризуется приостановкой снижения уровня общего гемоглобина в периферической крови и количества эритроцитов и их постепенным обратным увеличением, обусловленного активизацией эритропоэза в целом на фоне смены продукции эритропоэтина с печени на перитубулярные клетки почек, смены фетального гемоглобина (HbF) на HbA. Уровень общего гемоглобина в этот период возрастает с наименьшего до уровня 125 г/л и более и сохраняется на этом уровне в течение первого года жизни. На этом этапе начинает активно использоваться для нужд эритропоэза запасное депонированное железо, о чем свидетельствует динамика сывороточного ферритина. Уровень последнего к 6 месяцам первого года жизни у новорожденных в кровотоке снижается в 5 и более раз (в среднем 70-80 нг/мл).

Третий этап характеризуется возрастанием зависимости организма новорожденного от пищевого железа. Активизация эритропоэза на втором этапе обеспечивается активной утилизацией депонированного железа, запасов которого, как правило, у здорового доношенного новорожденного, родившегося от здоровой неанемичной матери адекватно хватает на период первого полугодия жизни. Если количество пищевого железа, его биодоступность и биоусвояемость в этот период неадекватны растущим потребностям организма новорожденного, то возрастает потенциальный риск развития железодефицитных состояний.

В этот период баланс железа в организме новорожденных и детей раннего возраста в гораздо большей степени, чем у взрослых, поддерживается за счет абсорбируемого железа. Так, если у взрослого человека в обменные процессы при синтезе гемоглобина в эритро-

не около 95% железа вовлекается из ретикулоэндотелиальной системы при деструкции в ней отживших эритроцитов и только около 5% потребностей в этом биометалле удовлетворяется в результате его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, то у детей 1 года жизни менее 70% потребностей в железе для нужд эритропоэза обеспечивается за счет ретикулоэндотелиальной системы и около 30% – за счет абсорбируемого пищевого железа. Дефицит железа у детей раннего возраста представляет собой серьезную проблему, в первую очередь, как проблему питания. Действительно, содержание железа в грудном молоке относительно невелико, составляя в начале лактации 5.4-10.0 мкмоль/л (0.30-0.56 мкг/мл) (А.А.Бугланов и др., 2001) и имеет тенденцию к снижению в процессе лактации. По-видимому, при недостаточном количестве депонированного железа у новорожденного низкое содержание железа в молоке матери не может обеспечить возрастающие потребности развивающегося организма в этом биометалле для нужд эритропоэза и синтеза многочисленных железосодержащих белков и ферментов. Например, во втором полугодии лактации содержание железа в молоке кормящих женщин снижается почти в 3 раза (А.А.Бугланов и др., 2001), поэтому ряд исследователей предлагают вводить железо в виде специальных пищевых добавок в рацион кормящих женщин, чтобы улучшить по этому показателю формулу питания и тем самым снизить риск по дефициту железа у детей раннего возраста. Основные возражения против целесообразности такой профилактики дефицита железа при лактации основываются на представлениях о минимальном воздействии приема препаратов железа на концентрацию железа в молоке, а также на том, что профилактическое назначение препаратов железа может привести к значительному снижению бактерицидной и бактериостатической активности молока и возрастанию риска по инфекциям. Известно, что мощным фактором такой активности является содержащийся в молоке железосвязывающий белок – лактоферрин. Несмотря на значительное количество лактоферрина в молоке, особенно, в начальном периоде лактации, его насыщенность железом незначительна, что обуславливает его бактериостатические свойства и так называемый иммунитет питания. Экзогенные добавки железа вызывают насыщение лактоферрина железом *in vitro* и заметное снижение его бактериостатической активности, однако в физиологических услови-

ях насыщенность лактоферрина железом остается низкой, даже при профилактическом использовании у кормящих женщин препаратов железа.

Таким образом, грудное молоко остается единственным источником экзогенного железа для новорожденного. Несмотря на то, что и грудное и коровье молоко относятся к диетам, содержащим маргинальные, ограниченные количества пищевого железа, по-видимому, должны существовать механизмы в организме и матери и детей в период раннего детства, обеспечивающие поддержание баланса железа в организме детей, обеспечивающие те 30% пищевых потребностей в железе, необходимых для удовлетворения возрастающих потребностей в этом биометалле, связанных с увеличением массы тела и объема циркулирующей крови, а также интенсификацией эритропоэза. Одним из таких механизмов заключается в увеличении объема продуцируемого грудного молока кормящей матерью, когда на фоне относительного уменьшения содержания железа в молоке при его формировании, созревании в направлении молозиво-переходное-зрелое молоко, абсолютное количество железа в зрелом молоке оказывается значительно большим, чем в переходном молоке и тем более в молозивном секрете (см. таблицу 3).

Таблица 3.

Соотношение относительного и абсолютного количества железа в грудном молоке на этапах его формирования

Дни после родов	Объем грудного молока, мл	Концентрация железа в мкмоль/л и мкг/мл	Общее содержание железа, мг
1 день молозиво	15	17.5 ± 1.84 (0.97 ± 0.1)	0.015
7 день переходное молоко	400	11.4 ± 1.09 (0.63 ± 0.06)	0.252
30 день зрелое молоко	750	10.7 ± 1.04 (0.59 ± 0.06)	0.443

Примечание – средний объем грудного молока и средние концентрации железа в молозиве, переходном и зрелом молоке даны по данным авторов

Другим важным механизмом, обеспечивающим гомеостаз железа в организме детей раннего детства, является высокоэффективная абсорбция железа из грудного молока в желудочно-кишечном тракте ребенка. Установлено, что порядка 50% всего железа, содержащегося в материнском грудном молоке эффективно всасывается в желудочно-кишечном тракте детей, находящихся на грудном вскармливании и вовлекается в процессы гемоглобинообразования, синтеза других железосодержащих белков и ферментов.

Для сравнения следует указать, что биодоступность железа из коровьего молока или смесей, приготовленных на его основе не превышает 10%. Некоторые исследователи предполагают (И.Я.Конь и др., 2001), что высокая биодоступность железа из грудного молока обеспечивается благодаря присутствию в нем как раз того самого железосвязывающего белка молока – лактоферрина, во-многом, сходного по своим физико-химическим свойствам и структуре с железотранспортным белком плазмы крови – трансферрином, что и позволило придать лактоферрину функцию транспортного белка в молоке.

Таким образом, в период раннего детства баланс железа поддерживается за счет абсорбируемого железа из грудного молока, однако, в том случае, если запасы депонированного (запасного) железа, аккумулирующиеся в период внутриутробной жизни у них достаточны. У недоношенных же детей, а также у новорожденных, родившихся у женщин с дефицитом железа (например, у многорожавших), имеющих недостаточные запасы этого биометалла, риск развития дефицита железа значительно возрастает. Такие новорожденные нуждаются в профилактическом назначении препаратов железа. Для снижения риска по дефициту железа в период раннего детства рекомендуют также пролонгированное вскармливание грудным молоком, железо из которого хорошо усваивается.

Итак, среди этиологических причин развития дефицита железа у детей раннего возраста является алиментарный фактор. Алиментарный фактор, влияющий на гомеостаз железа в организме, сам по себе является интегральным показателем и включает такие составляющие как количество железа в диетах, наличие и количество нутриентов, влияющих на абсорбцию железа и факторы питания, влияющие на увеличение выведения железа из детского организма.

Выше отмечено, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, несмотря на относительно небольшое количество железа в грудном молоке, существует механизм эффективного всасывания, благодаря форме ассоциации железа с легкоусвояемыми в желудочно-кишечном тракте ребенка компонентами, эффекту синергизма железа. Это обеспечивает эффективную 50% абсорбцию железа из грудного молока, удовлетворяющую физиологические потребности развивающегося организма ребенка в этом нутриенте, динамическое равновесие железа в депо и в костномозговом фонде железа.

Однако, хронологически несвоевременное и нерациональное введение прикорма в первый год жизни у детей при условии недостаточных запасов железа в организме может обусловить риск развития дефицита железа. Очень важным в структуре прикорма является введение во втором полугодии жизни мясных, мясорастительных, рыбных, рыба растительных пюре, яичного желтка, содержащих железо в гемовой форме, абсорбция которого в желудочнокишечном тракте ребенка значительно выше и эффективнее, чем абсорбция неорганического пищевого железа из других источников. Рациональное введение прикорма, включающего использование вышеуказанных продуктов, а также продуктов на фруктовой, овощной, зерновой и зерно-молочной основе, т.е. отличающихся разнообразием, сбалансированностью, обеспечивает адекватное поступление пищевого железа в организм, соответствующее физиологической норме (физиологическая норма потребностей в железе у ребенка в возрасте 5 месяцев составляет примерно 7 мг ежедневно, у ребенка в возрасте 9 месяцев примерно 10 мг ежедневно).

Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, в первом полугодии жизни основным источником пищевого железа, являются заменители грудного молока, содержание железа в которых значительно варьирует от 3 мг/л до 10-13 мг/л в адаптированных молочных смесях. Продукты прикорма у этих детей также являются важными источниками нормального баланса этого биометалла в организме.

В таблице 4 приведены количества пищевого железа, которые абсорбируются из диет у детей первого года жизни, находящихся на естественном и искусственном вскармливании (по И.Я. Конь и др., 2001).

Таблица 4.

Количество абсорбируемого железа из диет у детей первого года жизни, находящихся на естественном и искусственном вскармливании

Структура диет	Первое полугодие жизни		Второе полугодие жизни	
	Грудное вскармливание	Искусственное вскармливание	Грудное вскармливание	Искусственное вскармливание
Без использования продуктов и диет обогащенных железом	0.22 мг	0.31 мг	0.52 мг	0.58 мг
С использованием продуктов и диет обогащенных железом	0.43 мг	0.52 мг	0.88 мг	1.03 мг

Примечание – в таблице 4 приведены абсорбируемые количества железа

Как видно из данных таблицы 4 и с учетом факторов эффективности абсорбции, т.е. 50% абсорбции железа из грудного молока, 5-7% абсорбции железа из адаптированных молочных смесей и 10% абсорбции железа из продуктов прикорма, в среднем общее количество абсорбируемого пищевого железа у детей, находящихся на рациональном искусственном вскармливании сопоставимо с количеством абсорбируемого пищевого железа у детей, находящихся на грудном вскармливании, однако общее количество пищевого железа, содержащееся в диетах у детей искусственного вскармливания и обеспечивающее вышеуказанное количество абсорбируемого железа, оказывается значительно большим, чем железо из диет у детей, находящихся на грудном вскармливании. Этот фактор является очень важным с точки зрения неблагоприятных прооксидантных и проинфекционных воздействий избыточных количеств железа для организма (И.Я.Конь и др., 2001) и дополнительным веским аргументом в пользу естественного грудного вскармливания.

Влияние алиментарных факторов на абсорбцию железа в организме однозначно оценить практически невозможно, учитывая мно-

гообразии и сложность кооперативных взаимодействий – синергических и антагонистических различных нутриентов друг с другом, в том числе и с железом при смешанном питании. Тем не менее, хорошо известно, что ряд органических кислот – аскорбиновая, лимонная, янтарная, яблочная увеличивают абсорбцию неорганического железа в желудочно-кишечном тракте у детей, за счет восстановления феррижелеза в феррожелезо, которое наилучшим образом абсорбируется клетками слизистой двенадцатиперстной кишки, в силу этого данные соединения объединяются понятием «промоторы абсорбции железа». К последним можно отнести и фруктозу, содержащуюся в достаточных количествах в меде.

В то же время, другие нутриенты, при смешанном питании, наоборот, уменьшают абсорбцию неорганического пищевого железа. Например, такие органические и неорганические дериваты, как оксалаты, фосфаты, образуя мало- или нерастворимые соединения с железом, снижают абсорбцию последнего. Ряд металлов, например, кальций, кадмий, вступая в антагонистические взаимоотношения с железом, также снижают усвояемость железа в кишечнике.

Ряд нутриентов при смешанном питании вообще объединяются понятием «ингибиторы всасывания железа». Самыми сильными ингибиторами абсорбции железа являются фитаты и полифенолы, они активно тормозят абсорбцию железа, при этом эффект ингибиции прямо коррелирует с количеством этих веществ в диетах, но даже небольшие количества этих ингибиторов могут значительно снижать абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте у детей. Феноловые соединения, характерным представителем этой группы соединений является таннин, присутствуют практически во всех растениях и, следовательно, являются неотъемлемым компонентом при смешанном питании. Особенно богат таннином зеленый чай, поэтому введение в детское питание больших количеств крепкого чая теоретически может служить фактором риска развития дефицита железа у них. Экспериментально показано, что чай снижает абсорбцию железа из диет примерно на 60% по сравнению с водой.

Наконец, в интегральном нутритивном факторе, влияющем на гомеостаз железа в организме, не менее важное значение имеют факторы питания, прямо влияющие на повышенное, увеличенное выведение железа из организма, которое само по себе также может быть

одним из потенциальных рисков развития дефицита железа. К таким факторам относится использование в питании детей цельного немодифицированного коровьего молока, которое, как показано (И.Я.Конь и др., 2001), может обусловить феномен так называемых диапедезных кровопотерь из кишечного тракта, которые, в свою очередь, отрицательно воздействуют на общий статус железа в организме.

Период детства. Данный хронологический период жизни также характеризуется высоким риском развития железодефицитных состояний у детей. Основной причиной этого у детей 1-5 лет жизни является несбалансированное питание, структура используемых в питании диет, прямо влияющих на эффективность абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте. Сам по себе фактор питания во-многом определяется совокупностью экономических и культурных факторов, существующих на данный момент в том или ином обществе. Хорошо известно, что в структуре диет в развивающихся странах, в странах с переходной экономикой превалирует питание обогащенное углеводными продуктами (продукты растительного происхождения), отличающиеся низкой биодоступностью и биоусвояемостью неорганического железа. Однако, даже в развитых странах несбалансированность диет может обусловить развитие алиментарного дефицита железа у детей по причине, например, излишнего использования в питании молочных продуктов, богатых, как известно, фосфатами, образующими с железом нерастворимые комплексы. Таким образом, в периоде детства существует прямая зависимость нормальной феррокинетики от фактора питания, от фактора биодоступности и биоусвояемости пищевого железа, содержащегося в диетах, а также от фактора абсорбции этого железа.

Подростковый период. Подростковый период характеризуется феноменом акселерации, сопровождающей период полового созревания. Акселерация накладывает свой отпечаток на процессы феррокинетики в организме, проявляющийся в резком возрастании потребностей организма в пищевом железе, обусловленных увеличением объема циркулирующей крови и, следовательно усилением эритропоэза, а также значительным нарастанием массы тела. Расчеты показывают, что только на поддержание стабильной концентрации гемоглобина в увеличивающемся объеме крови организму в этот период необходимо около 300 мг железа. Следует отметить, что

в подростковый период уровень гемоглобина увеличивается на 0.5-1.0 г/100 мл ежегодно, а для увеличения концентрации гемоглобина на 0.5 г/100 мл подростку весом в среднем 55 кг требуется порядка 50 мг элементного железа. Кроме того, возрастающие потребности в пищевом железе определяются и стремительным нарастанием массы тела подростков, которое в пиковый год периода у мальчиков может достигать до 10 кг, у девочек - до 9 кг.

У девочек пик подросткового возраста обычно совпадает с началом менструаций, в среднем менструальные кровопотери в 30 мл у 15-летней девочки-подростка эквивалентны потере примерно 170 мг железа в год.

Таким образом, феррокинетика в подростковый период осуществляется в условиях ферростресса, обусловленного возникающим дисбалансом между возрастающими потребностями в железе и его обеспечением из диет, а также появлением физиологических потерь железа, обусловленных менструальными кровопотерями.

Многорожавшие женщины. Женщины фертильного возраста представляют собой наиболее многочисленную в количественном отношении группу риска по развитию железодефицитных состояний – прелатентного, латентного и манифестного дефицита железа. Большая частота анемии у женщин фертильного возраста объясняется рядом причин, факторов риска – это маловосполнимый расход железа в период беременности и лактации, часто выявляемый феномен гиперполименореи, несбалансированное питание, т.к. диеты, как правило, содержат маргинальные, предельные количества усвояемого железа, биогеохимическими особенностями территорий постоянного проживания, определяемых, в свою очередь, совокупностью климато-географических, экологических, антропогенных и др. факторов. Одним из важных факторов риска развития дефицита железа, интегральной составляющей показателя высокой частоты анемии среди женщин фертильного возраста является феномен частых родов с коротким интервалом между беременностями, характерный для женщин детородного возраста, проживающими в Центральноазиатском регионе и, в частности, в Узбекистане. Наличие всех интегральных составляющих показателя высокой частоты анемии в популяции женщин фертильного возраста, значительно превышающей 30%, т.е. того критического рекомендуемого уровня (ВОЗ, 1999), который требует

уже специальной разработки и проведения неотложных мер по профилактике анемии на государственном уровне в рамках национальных программ.

Как известно, статус железа в организме определяется состоянием трех функциональных фондов железа в организме – плазменного (лабильного); запасного (депонированного) и функционального (костномозгового). Каждый функциональный фонд характеризуется соответствующими феррокинетическими показателями. Плазменный, лабильный фонд отражается концентрацией железа в сыворотке крови и концентрацией железотранспортного белка-трансферрина в сыворотке крови. Запасный, депонированный фонд железа отражается концентрацией в сыворотке крови ферритина и общего пула трансферрина, а также насыщенностью общего пула трансферрина железом (коэффициент насыщения трансферрина железом). Костномозговой функциональный фонд железа отражается содержанием в сыворотке крови пула циркулирующих растворимых трансферриновых рецепторов.

Статус железа в субпопуляции нерожавших женщин с нормальным гемоглобиновым здоровьем характеризуется следующими показателями. Плазменный лабильный фонд железа у них достаточно насыщен, уровень сывороточного железа по данным авторов в среднем составляет 15.4 ± 0.53 мкмоль/л. Этого достаточно для того, чтобы поддерживать эритропоэз на уровне физиологической нормы. Пул циркулирующих в кровотоке растворимых трансферриновых рецепторов по литературным данным в среднем составляет 4.86 ± 0.39 мг/л, что также свидетельствует о нормальном эритропоэзе в костном мозге. Уровень сывороточного ферритина у здоровых нерожавших женщин в среднем составляет по разным данным 34.9 ± 2.8 мг/л, что в количественном отношении эквивалентно 279.5-349.4 мг запасного железа. Уровень транспортирующего железа в кровотоке белка – трансферрина в среднем составляет 3.15 ± 0.03 г/л, а насыщенность его железом- $19.9 \pm 0.77\%$. т.е. находятся в пределах физиологической нормы.

Значительные флуктуации в статусе железа организма происходят в субпопуляции многорожавших женщин, женщин, имеющих 4 и более детей. У многорожавших женщин значительно снижен плазменный фонд железа, уровень сывороточного железа по данным

авторов в среднем составляет 8.52 ± 0.74 мкмоль/л. Отмечено опустошение депонированного фонда железа, так, уровень ферритина в кровотоке снижен более чем в 3 раза с аналогичным показателем у здоровых нерожавших женщин и составляет в среднем только 9.9 ± 0.84 мг/л, а запасы железа составляют таким образом только 79.3-99.1 мг железа. У многорожавших женщин значительно ускорен turnover плазменного железа, на что указывает значительная гипертрансферринемия- 4.51 ± 0.14 г/л при незначительной насыщенности трансферрина железом- $7.8 \pm 0.8\%$. На явный неэффективный железодефицитный эритропоэз указывает и значительное увеличение в кровотоке циркулирующих растворимых трансферриновых рецепторов, в среднем до 13.6 ± 0.53 мг/л, что почти в 3 раза выше физиологической нормы.

Сравнительный анализ статуса железа в субпопуляции многорожавших женщин, приведенный выше, указывает на существование в их организме феномена ферростресса. Все многорожавшие женщины имеют ту или иную форму железодефицитного состояния, даже при наличии сбалансированного питания, использования у них качественно и количественно полноценных диет у них выявляется дефицит железа.

Учитывая, что затраты железа материнского организма в период беременности на создание фетоплацентарного комплекса, на нужды развивающегося плода оцениваются по разным оценкам от 500 до 700 мг, нетрудно подсчитать, что женщины из субпопуляции многорожавших, родивших 4 детей, теряют за это время от 2 г железа и более, т.е. половину или более всего железа организма. Сюда же следует отнести и то количество железа, которое женщины теряют с кровопотерями в родах и железо, теряемое кормящей матерью с молоком в период лактации. На фоне несбалансированного питания, с потреблением в используемых диетах мучных продуктов, биодоступность пищевого железа из которых ограничена, восполнение всех функциональных фондов железа в организме многорожавших женщин при таких потерях железа из организма становится проблематичным. Таким образом, частые беременности, роды с коротким интервалом между ними, что характерно для женщин фертильного возраста нашего региона, без проведения соответствующих ферропрофилактических мероприятий является одним из ведущих факторов риска развития

и более того, прогрессирования скрытого дефицита железа и железодефицитной анемии (И.Пельтек И., 2004; В.А.Белошевский, 2000, 2003).

Лица пожилого и старческого возраста. В настоящее время, этиопатогенез дефицита железа при старении выяснен достаточно определенно. Как считают, основными факторами, определяющими дефицит железа в организме при старении является качественно и количественно неполноценное, неадекватное питание, сопровождающееся полидефицитом белков, витаминов и различных микроэлементов, учитывая существование сложного комплекса синергических и антагонистических взаимодействий между различными микроэлементами, а также различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, определяющие нарушения нормальной абсорбции железа и хронические кровопотери на почве различных деструктивных процессов в пищеварительных органах (П.А.Воробьев, 2001).

Как указывают многие авторы, основной критерий развития дефицита железа в организме при старении – это снижение железа в сыворотке крови (П.А.Воробьев, 2001, Л.Д. Гриншпун, П.А. Воробьев, 2004, Jansen J., Harrill I., 1997), при этом отмечается феномен снижения интенсивности включения железа из трансферрина в эритробласты (Magh J.J., 1999), объективно приводящее к общему снижению гемоглобина, эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов.

Характерные изменения при старении организма претерпевают специфические феррокинетические показатели, отражающие состояние обмена железа – общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и особенно, трансферрин, содержание которого и определяет в целом величину связывающей способности сыворотки. Трансферрин обеспечивает единство метаболического цикла железа в организме, являясь единственным специфическим медиатором, обеспечивающим передачу, транспорт железа между различными сайтами его потребления в организме, для этого в молекуле трансферрина имеется два специфических центра для связывания и высвобождения ферри-железа. Предполагают, что весь суммарный пул трансферрина одномоментно связывает относительно небольшое количество железа от 3 мг до 6-8 мг (В.А.Белошевский, 2000, А.Г.Румянцев и др., 2004). В то же время, учитывая, что трансферрин осуществляет оборот железа между различными сайтами в организ-

ме многократно, ежедневно одна молекула этого белка обменивает железо между клетками донорами железа (энтероцитами слизистой кишечника, макрофагами) и клетками акцепторами (эритробласты, ретикулоциты) примерно 10-12 раз, то становится ясным огромный вклад трансферрина в феррокинетику вообще. При физиологических условиях весь пул циркулирующего в кровотоке трансферрина гетерогенен, он состоит из различных изотрансферринов, а именно из трансферринов полностью нагруженных железом (диферриттрансферринов), частично нагруженных железом (моноферриттрансферринов) и ненасыщенных железом (апотрансферринов). Поскольку на поверхности клеток-акцепторов железа существуют рецепторы, высокоспецифичные только к молекулам диферриттрансферрина, совершенно очевидно, что соотношение различных изотрансферринов в кровотоке отражает гомеостаз железа в различные периоды онтогенеза.

При развитии дефицита железа в организме происходят объективные нарушения в системе транспорта и утилизации железа различными тканями. На начальном этапе развития дефицита железа (стадии латентного дефицита железа) снижению содержания железа в сыворотке крови предшествует увеличение способности трансферрина к его связыванию, т.е. возрастает ОЖСС, что рассматривается как срабатывание компенсаторного механизма, направленного на поддержание нормального физиологического эритропоэза (Ballar S., 2000). При прогрессировании дефицита железа адаптационно-компенсаторные механизмы организма не в состоянии обеспечить физиологический эритропоэз, в результате чего развивается анемия железодефицитного характера. Характерным при этом является значительное увеличение числа специфических рецепторов для диферриттрансферрина на поверхности мембран клеток-акцепторов железа вне зависимости от вида этих клеток (Punnonen K., 1997). Кроме того для железодефицитного состояния характерным является увеличение скорости трансферрин-рецепторного взаимодействия, так если при физиологическом эритропоэзе цикл трансферрин-рецепторного взаимодействия протекает со скоростью примерно 500 молекул диферриттрансферрина на ретикулоцит в секунду, то при железодефиците эта скорость возрастает в 2-2.5 раза (Pollak S., 1992).

Однако период старения характеризуется своими специфическими особенностями в метаболизме железа. В ранних работах указывалось, что при старении отмечается снижение ОЖСС (А.В.Скальный, 2001), что может объясняться только сниженной концентрацией железотранспортного белка трансферрина в сыворотке крови, т.к. ОЖСС детерминируется именно трансферрином (Б.С.Бахрамов и др., 2001). Действительно, в пожилом и старческом возрасте отмечается увеличение констатируемых обычно случаев функциональных нарушений и органических поражений печени, органа ответственного за синтез трансферрина, поэтому если референсные значения трансферрина у лиц молодого возраста составляют 2.80-3.30 г/л, то у лиц старше 60 лет – 1.80-3.00 г/л (Г.Ж.Жарилкасынова, 2008). Учитывая, что железо входит в качестве кофактора в большое количество ферментов, регулирующих синтез белка, возникающий дефицит железа в организме при старении, в свою очередь, также приведет к снижению белоксинтетической функции гепатоцитов, что очевидно будет отражаться и на синтезе трансферрина.

Учитывая особенности в обмене основного медиатора железа в организме-трансферрина с возрастом, следует отметить, что в диагностическом аспекте при выявлении дефицита в старости важнее анализировать не общее количество трансферрина, а изотрансферриновый спектр, т.е. процентное соотношение различных изотрансферринов (Г.Б.Маликова, 2007). Другим важным показателем гомеостаза железа в организме, отражающим процессы депонирования, запасания железа в тканях является сывороточный ферритин (С.В.Выдыборец, 2000). Снижение уровня ферритина в сыворотке крови отражает развитие железодефицитной анемии, в то же время уровень сывороточного ферритина при старении заметно снижен в сравнительном аспекте с молодыми (К.Ж.Болтаев и др., 2002).

С возрастом происходит истощение депо железа в организме, что является одной из причин нарушения в определенной степени и эритропоэза (Салах Ель Басани и др., 2003). Происходящие изменения в клетках эритроидного ряда в старости при дефиците железа характерны они имеют место уменьшение нуклеиновых кислот, как РНК, так и ДНК в клетках костного мозга, замедляются включения тимидина в ДНК, а также железа в гем, нарушается белковый и порфириновый обмен в клетках эритрона. Замедление пролиферации

эритроидных клеток и синтеза ДНК в них определяется снижением ферментативной активности РНК-редуктазы, кофактором которой является железо. Уровень РНК снижается из-за нарушения агрегации полисомных комплексов, обусловленного уменьшением внутриклеточного пула железа из-за снижения доставки последнего в клетки трансферрином. При этом нарушается слаженное функционирование мультиферментной системы, регулирующей синтез аминолевулиновой кислоты и как следствие этого, синтеза гема. При этом отмеченные выше процессы имеют место в отсутствие видимых нарушений во внутриклеточной энергетике, при физиологическом уровне АТФ, что указывает на расстройство синтеза гема вследствие дефицита железа как на первопричину, а не на опосредованное влияние дефицита железа через дисфункцию цитохромов дыхательной цепи. Вышеотмеченные нарушения эритропоэза при старении организма указывают на важную роль возникающего дефицита железа в генезе таких нарушений (А.Л.Горбачев и др., 2009).

Нарушения в эритропоэзе и вследствие этого транспорта кислорода, крайне неблагоприятно отражаются на функционировании различных систем и органов, усугубляет течение различных патологий у лиц пожилого и старческого возраста. Учитывая тот факт, что железо входит в состав более чем 70 различных ферментов (А.А.Бугланов и др., 2001) можно предположить, что в генезе нарушений различных видов обмена-белкового, липидного, углеводного, нуклеинового при старении важно не только опосредованное влияние дефицита железа через дисфункцию эритропоэза, но и прямое его воздействие на функционирование различных мультиферментных систем.

При дефиците железа в организме в пожилом и старческом возрасте система эритрона, костномозговое кроветворение, как правило, страдает в последнюю очередь. В силу компенсаторной мобилизации для этих нужд запасного и тканевого железа возникает порочный круг, когда поддержание гемоглобинообразования в костном мозге негативно отражается на тканевом дыхании, вызывая патологические нарушения в системе окислительно-восстановительных процессов в тканях и конечном счете и в самом костном мозге. Дополнительно к этому следует отметить, что снижение функциональной активности цитохромов энтероцитов слизистой двенадцатиперстной кишки отрицательно сказывается на абсорбции железа (E.Freedman, 1997). От-

мечают значительное снижение тканевого дыхания в силу снижения функциональной активности, в частности, цитохромоксидазы в тканях печени, миокарда, почек у лиц пожилого и старческого возраста. Имеются указания и на то, что при старении снижается содержание миоглобина-гемсо-держашего белка в мышцах. Таким образом, следует отметить, что вышеуказанные нарушения тканевого дыхания с возрастом имеют сложный генез и носят полифакторный характер. Нарушения активности железосодержащих и железозависимых ферментов дыхательной цепи митохондрий в силу дефицита железа в организме в старости являются одним из ведущих факторов.

Воздействие развивающегося дефицита железа на обменные процессы при старении не ограничивается дисфункциями эритропоэза и тканевого дыхания. Представляют интерес сведения о роли железа в функционировании иммунитета в организме, в частности, указывается на снижение иммунологической реактивности из-за ингибирования РНК-редуктазы и нарушения синтеза ДНК в лимфоцитах в силу дефицита железа, а нарушения системы иммунитета в последнее время рассматриваются как один из ведущих факторов в механизме старения.

Следует отметить, что несмотря на возрастающий интерес к различным аспектам проблемы обмена железа, дефицита железа и его многостороннему влиянию на различные системы и функции организма в области отечественной гомогеронтологии исследования этих проблем в сущности только начинаются и основными направлениями их, по-видимому, должны стать вопросы абсорбции железа, транспорта и утилизации железа, механизмов синтеза гема и порфиринового обмена, особенностей эритропоэза и функционирования железосодержащих ферментов тканевого дыхания в целях определения роли дефицита железа в развитии процесса старения.

Активные доноры крови и её компонентов. В последние годы благодаря исследованиям кроветворной системы у доноров крови и её компонентов с использованием современных гематологических и биохимических методов анализа гематологического и феррокинетического статуса организма, становится ясным, что регулярные доноры крови и её компонентов также являются группой риска по развитию у них дефицита железа, что в последнее время становится актуальной проблемой Службы крови. Выдыборец С.М., 1999, Пос-

пелова Т.Н. и др., 2005 приводят данные о том, что среди всех причин отводов от кроводач у доноров крови является сниженный уровень гемоглобина крови и только на втором месте стоят гемотрансмиссивные инфекции и повышение уровня АлТ в донорском анамнезе. Среди доноров со сниженным уровнем гемоглобина превалирует анемия легкой степени тяжести, при этом мужчины составляют 26%, а женщины- 74%. Указанные авторы утверждают, что при изучении донорского анамнеза 17% доноров со сниженным уровнем гемоглобина донировали кровь регулярно, из них 23% составили первичные доноры, которые еще кровь не сдавали. На наличие в донорском анамнезе низкого уровня гемоглобина крови, являющегося одним из показателей из основных причин отвода от кроводач, указывает также Е.Е.Хорунженко, 2001. Феррокинетические расчеты показывают, что эксфузии средних доз крови (400-500 мл) приводят к падению содержания гемоглобина на 3.5-14 г/л. При этом содержание гемоглобина максимально снижается на 5-й день и затем уровень гемоглобина медленно нарастает, достигая исходных цифр только к 30 дню. Параллельно снижению гемоглобина происходит и снижение содержания эритроцитов, достигая своего максимума к 5 дню – до уровня $1 \times 10^{12}/л$, с нормализацией к 15-30 дню.

Как указывают (А.Г.Румянцев и др., 2001) хотя непосредственного развития анемии железодефицитного характера не происходит на фоне донации крови, однако следует учитывать, что однократная кроводача сопровождается потерей из организма 200-250 мг железа, что составляет 5-6% всего железа, содержащегося в организме.

Последнее десятилетие можно назвать «золотым» в изучении биохимии железа в донорстве, т.к. была выяснена роль целого ряда белков, принимающих участие в его метаболизме (Deicher R., Hori W.H., 2006, Andrews N.C., 2008).

Железо – убиквитарный и необходимый всему живому элемент, является основным компонентом синтеза гемоглобина и миоглобина, поддерживает прооксидантно-антиоксидантный баланс, катализирует процессы транспорта электронов и др. (А.В.Булгаков и др., 2013, А.К.Мирахмедов и др., 2014). В таблице 5 представлено распределение суммарного пула организменного железа у взрослого мужчины весом 70 кг.

Таблица 5.

Распределение железа в организме взрослого мужчины весом 70 кг (по Г.И.Козинец и др., 2003)

Компонент	мг	%
Гемоглобин	2300	60 – 65
Ферритин	500 – 550	12 – 15
Гемосидерин	500 – 550	12 – 15
Миоглобин	230 – 280	8 – 9
Цитохромы, каталаза	100	3 – 5
Трансферриновое железо	3	0.1 – 0.2
Всего	3500 - 4000	100

Как видно из данных таблицы 5, наибольшее количество железа находится в гемоглобине и потеря гемоглобинового железа в результате эксфузии крови может иметь существенное значение для общего баланса железа в организме. Хотя организм и располагает богатым резервом негемоглобинового железа в виде ферритинового и гемосидеринового железа, как это видно из табл.1 (от 24 до 30% от общего количества), очевидно, что любая потеря железа крови должна привести к мобилизации железа, содержащегося в депо, в ферритине и гемосидерине. Важным обстоятельством в количественных оценках статуса железа организма является то, что у доноров женщин запасы железа оказываются меньше, по ряду оценок они не составляют более 500 мг (В.В.Горячев, 1994, Э.И.Шафер и др., 1996). Следовательно, регулярные кроводачи теоретически должны обусловить истощение депо железа в организме т.е. привести к возникновению состояния ЛДЖ в этом организме и более уязвимы в этом отношении доноры женщины в силу меньших запасов железа у них.

На основании расчетов отмечается, что в первый год регулярно-го донорства расчетная среднемесячная потеря железа организмом донора составляет около 80 мг и указывается, что с учетом ежедневных потерь железа организмом в пределах 1-2 мг железа донор теряет около 110-115 мг железа. При этом отмечается, что наиболее выраженные изменения в показателях статуса железа у доноров отмечаются в течение первого года донорства и более выражены они

у доноров женщин, чем у доноров мужчин (Д.С.Махмудова и др., 2004).

Г.И.Козинец с соавт., 2003 отмечает, что частая сдача крови донорами (4 и более раз в год) истощает запасы железа в организме, которые могут тестироваться в депо по уровню содержания ферритина в сыворотке крови. Отмечается, что доноры-мужчины, сдающие кровь 4 и более раз и доноры-женщины должны хотя бы раз в год обследоваться на содержание ферритина в сыворотке крови (Г.И.Козинец, 2003). Таким образом, становится очевидной необходимость обследования потенциальных доноров крови и её компонентов по показателям обмена железа (Д.С.Махмудова и др., 2005; С.М.Бахрамов и др., 2014), а также проводить такое обследование в процессе всего донорства.

Таким образом, анализ показателей обмена железа (уровень железа, уровень железотранспортного белка-трансферрина с расчетом насыщения его железом, уровень ферритина) является принципиальным и необходимым (Е.А.Романова и др., 1999, М.Т. Аббасова и др., 2001). Следует отметить также, что действующие в настоящее время нормативы для характеристики процессов обмена железа были установлены еще в 1988 г. (Д.А.Сеттарова, 1988).

Г.И.Козинец с соавт., 2003 отмечают, что в России среди доноров только 49.3% мужчин и 39.4% женщин соответствуют нормативам по показателям обмена железа и могут быть допущены к сдаче крови.

ЛДЖ у доноров наблюдается значительно чаще, чем ЖДА. По данным В.Н.Петрова, 1982) у доноров женщин имеется достоверное снижение содержания сывороточного железа, повышение железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), снижение процента насыщения ТФ железом (КНТ) по сравнению с контрольной группой. Особенно часто снижение содержания железа в сыворотке крови и повышение железосвязывающей способности отмечаются у женщин многолетних доноров, систематически донирующих кровь.

По данным Ю.Г.Митерева с соавт., 1990 у доноров с донорским стажем больше года почти закономерно выявляется ЛДЖ, который становится более выраженным по мере увеличения донорского стажа.

Внедрение в практику обследования доноров современных методов анализа статуса железа в организме, в частности, методов опре-

деления СФ и растворимых трансферриновых рецепторов, дающих представление о запасах железа в организме (Махмудова Д.С. и др., 2002, Колошейнова Т.Н. и др., 2005, Камушкина и др., 2002) позволило установить, что если у мужчин, не сдававших кровь запасы железа в организме в среднем составляют около 750 мг, то у мужчин, постоянно сдающих кровь, эти запасы намного меньше, в среднем около 110 мг железа.

По данным Stanberg et al., 1998, содержание ферритина в сыворотке крови значительно снижается у доноров, которые сдавали кровь более 9 раз.

Д.С.Махмудова с соавт., 2004 приводят данные о прямой корреляции между содержанием ферритина в сыворотке крови и длительностью донорского стажа у доноров. Так, если уровень ферритина у доноров с донорским стажем 1-3 года составляет в среднем 43.8 ± 3.87 нг/мл, что эквивалентно 350.8-438.5 мг запасного железа, то уровень сывороточного ферритина у доноров со стажем 3-5 лет составляет в среднем 36.3 ± 3.7 нг/мл, что эквивалентно 290.3-362.9 мг железа.

Как показывают данные авторы, при донорском стаже 5-10 лет уровень сывороточного ферритина у них в среднем составляет только 29.78 ± 2.62 нг/мл при запасах железа в среднем 238.24-297.8 мг (Махмудова Д.С. и др., 2005, 2006), а показатель сывороточного ферритина у доноров с большим донорским стажем (более 10 лет) составляет в среднем только 26.87 ± 1.96 нг/мл, что эквивалентно только 214.96-268.7 мг запасного железа. Таким образом, как показали вышеуказанные авторы, имеется явная тенденция к истощению запасов железа у доноров крови с длительностью донорского стажа, при этом, как отмечают, такие флуктуации в запасном фонде железа в организме доноров крови происходят на фоне относительно стабильного уровня гемоглобина крови у этих доноров.

Приводятся интересные данные о выявляемости скрытого латентного дефицита железа среди доноров крови в зависимости от длительности донорского стажа у них. Так, показано (Махмудова Д.С. и др., 2004), что среди регулярных доноров крови со стажем 1-3 года процент доноров с выявленным латентным железodefицитом составил 22.2%, со стажем 3-5 лет-30%, со стажем 5-10 лет-33.3% и со стажем свыше 10 лет- уже 35%.

С.М.Чорняя с соавт., 2007 также приводит данные на основании обследования 1074 доноров крови с использованием скрининговой программы для выявления дефицита железа, включающей определение сывороточного железа, ОЖСС, КНТ, уровень СФ и РТР, что снижение уровня гемоглобина было выявлено у 4.6% обследованных доноров, латентный дефицит железа обнаружен у 78% доноров с предполагаемым дефицитом железа, что составило 21.7% из общей популяции обследованных доноров.

В настоящее время все авторы делают вывод о необходимости возмещения железа, теряемого при кроводачах, особенно, у женщин. Для этих целей применяются различные антианемические железосодержащие препараты.

ГЛАВА IV. ОБЩАЯ СХЕМА ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

Обмен железа в организме можно представить как комплекс разнонаправленных многостадийных процессов – в виде процессов абсорбции его в желудочно-кишечном тракте, транспорта в ткани-мишени, хранение в ткани, мобилизации и транспорта в ткани-мишени, использования в синтезе многочисленных железосодержащих металлопротеидов, функционирования в составе этих металлопротеидов, катаболизма металлопротеидов, повторного использования и выделения.

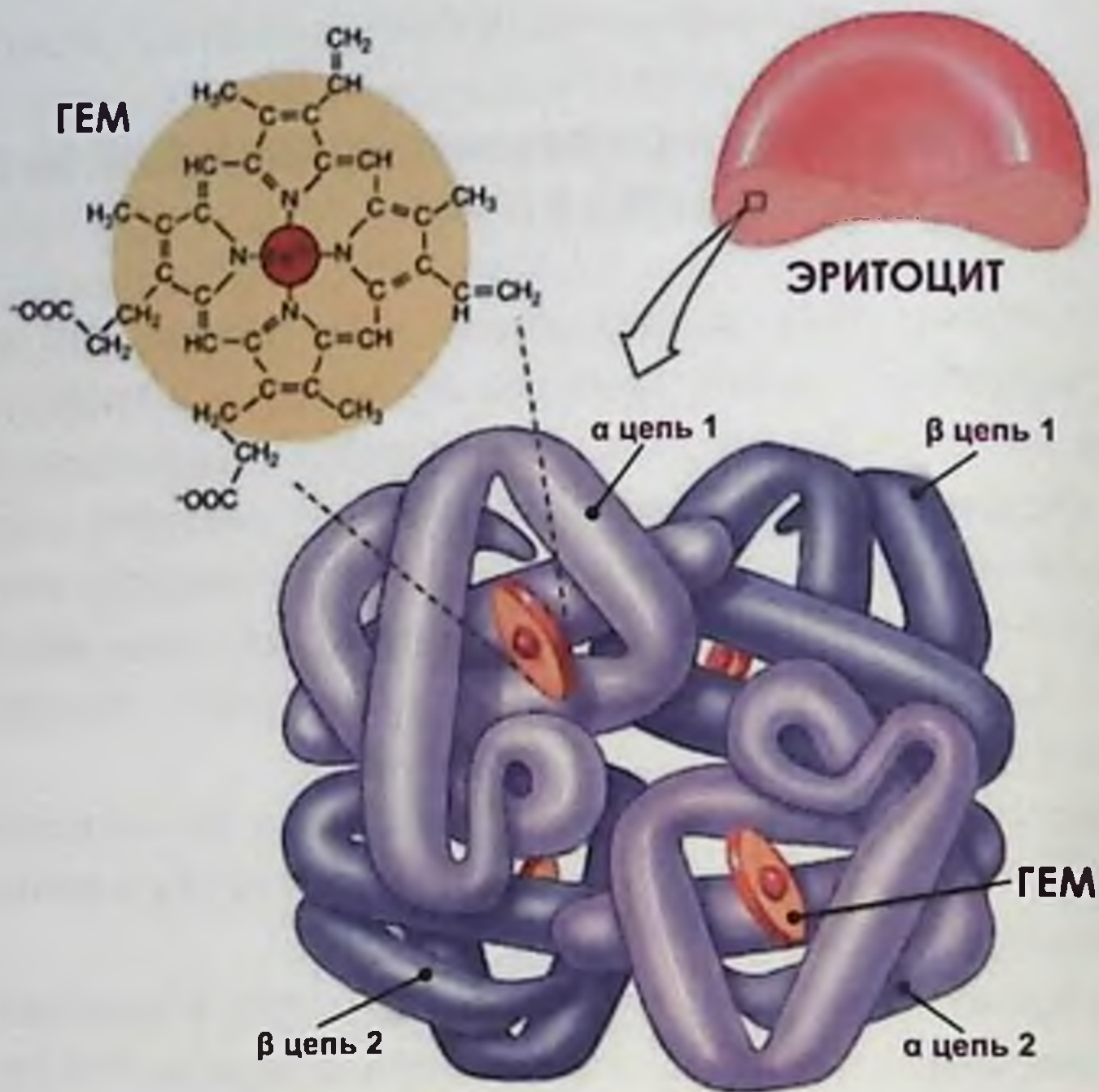
Вся система таких процессов, направленных на поддержание гомеостаза железа в организме осуществляется посредством различных металлопротеидов.

Ежесуточно 2 мг железа из диет всасывается в верхних отделах тонкого кишечника и вовлекается в обменные процессы в организме, примерно такое же количество этого металла ежесуточно теряется организмом.

Недостаточное поступление железа в организм вследствие, например, малъабсорбции этого металла или значительная потеря железа организмом вследствие кровопотери влечет за собой развитие анемии, наоборот, избыточное поступление железа в организм, например, при массивных трансфузиях крови может вызвать перегрузку и интоксикацию организма этим металлом. Все это требует наличия системы, которая бы регулировала нормальный обмен железа в организме.

Несмотря на то, что абсорбция железа у взрослого человека количественно оценивается примерно в 2 мг, ежесуточно в организме обменивается примерно 38 мг этого металла (рис.1), основная часть которого поступает в костный мозг, где используется при синтезе функционально способных молекул гемоглобина.

Для нужд гемоглобинового синтеза используется около 33 мг железа, 4.5 мг его обменивается в тканях печени, мышц и в ретикулоэндотелиальных клетках и остальное железо обменивается с пулом трансферрина.

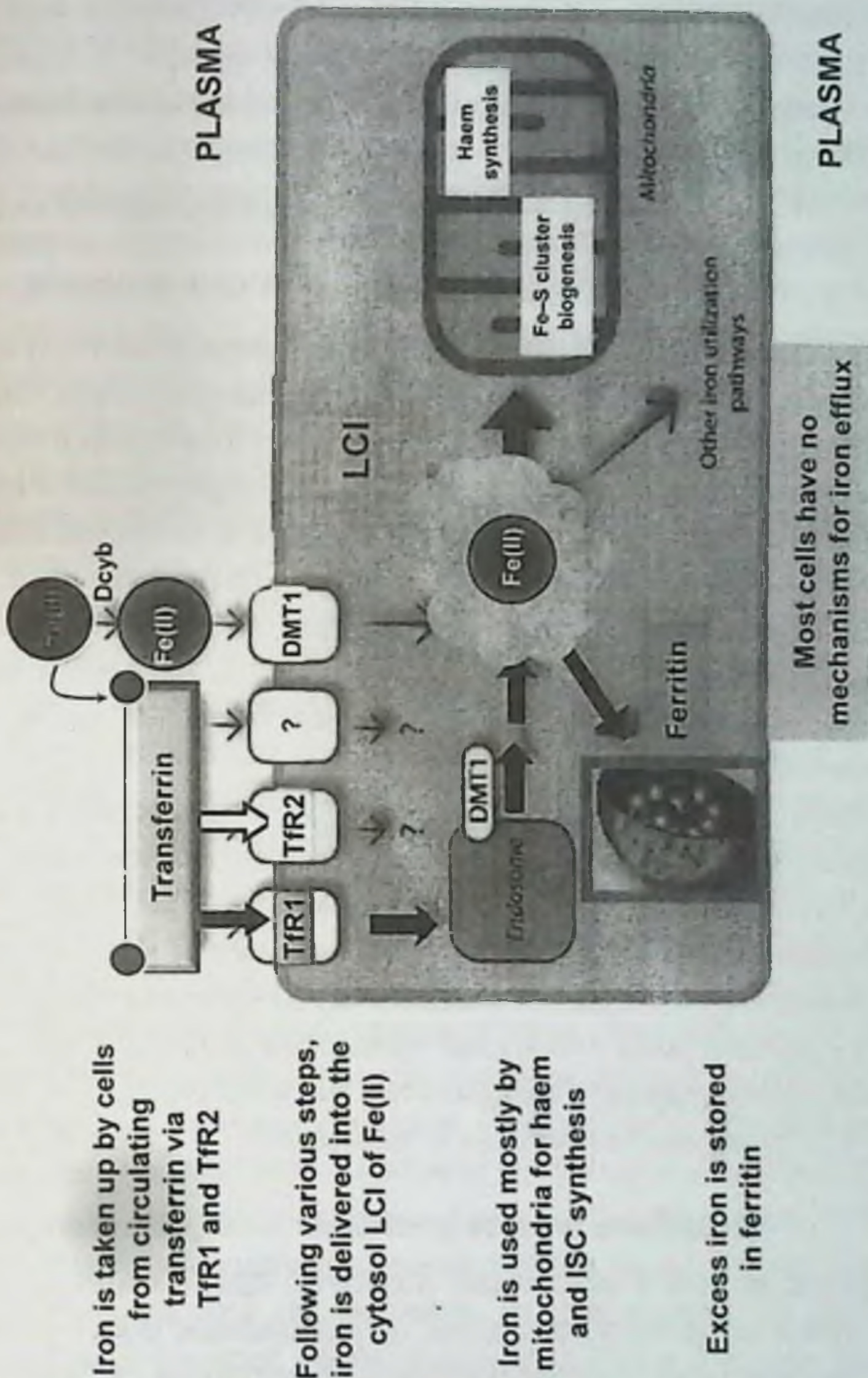


МОЛЕКУЛА ГЕМОГЛОБИНА

Рис. 1. Молекула гемоглобина

По современным представлениям организм человека с ювелирной точностью регулирует обмен железа и в этом довольно сложном процессе определяющее значение имеет всасывание железа. Всасывание железа – активный процесс и он протекает в два этапа. В начале железо захватывается слизистой оболочкой кишки и затем транспортируется с помощью трансферрина в костный мозг, печень и т.д. В норме – на уровне слизистой кишечника функционирует «блок» для всасывания железа. Всасывание железа лимитируется связывающей способностью апоферритина. Последний синтезируется в печени и на уровне слизистой кишечника, связываясь с всасываемым из пищевых продуктов железом, превращается в ферритин. Дуоденоциты, макрофаги и гепатоциты облегчают поступление этого ферритина в плазму через ферропортин. Гормон гепсидин, вырабатываемый в печени, контролирует поступление железа (в виде ферритина) в плазму крови (см. схему 1). В схеме 2 представлена картина обмена железа в организме.

All cells take up iron for metabolic needs, while maintaining a steady pool of labile iron



Iron is taken up by cells from circulating transferrin via TfR1 and TfR2

Following various steps, iron is delivered into the cytosol LIP of Fe(II)

Iron is used mostly by mitochondria for haem and ISC synthesis

Excess iron is stored in ferritin

Dcyb = duodenal cytochrome b; DMT1 = divalent metal transporter 1; Fe-S = iron-sulphur; ISC = iron-sulphur clusters; LIP = labile iron; TfR = transferrin receptor.

Схема 1. Specialized cells have mechanisms for exporting iron into plasma (no Z.I. Cabantchik, 2008)

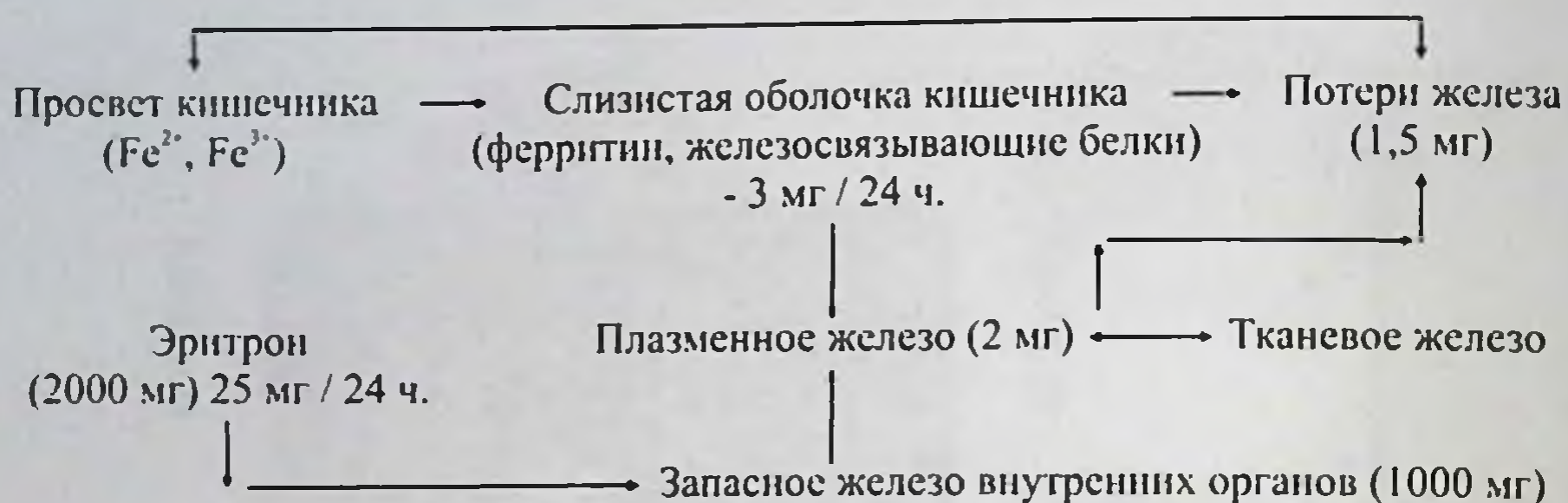


Схема 2. Обмен железа в организме человека

Современные биологические модели феррокинетики предусматривают, что часть, железа в костном мозге аккумулируется в ретикулоэндотелиальных клетках при деструкции в них дефектных эритроцитов. Основная масса эритроцитов после циркуляции в кровотоке в течение 120 дней подвергается деструкции в ретикулоэндотелиальной системе (селезенке и купферовских клетках печени), при этом более половины высвобождающегося здесь железа достаточно быстро возвращается в кровоток, связывается здесь апотрансферрином и вновь поступает в костный мозг – клетки эритронона, где используется при синтезе гемоглобина.

Таким образом, как видно весь метаболический цикл железа в организме с момента его абсорбции и до выделения, включая цикл реутилизации, опосредован различными металлопротеидами. Эритропоэтическая же функция костного мозга в значительной степени зависит от состояния каждого из этапов метаболизма железа, однако ведущая роль отводится процессам его абсорбции, транспортировки, обеспечивающим единство метаболического цикла и механизмам депонирования железа в организме.

Абсорбция железа и механизм её регуляции

Баланс железа в организме зависит с одной стороны от потребления этого металла организмом, определяемом ростом организма и его естественными физиологическими потерями, а также специфическими потерями во время менструаций, беременности, при родах и лактации, а с другой стороны – абсорбцией железа в желудочно-кишечном тракте. Важность абсорбции как критического момента в поддержании нормального баланса железа в организме иллюстри-

руется тем, что при железодефицитных состояниях, особенно, при железодефицитной анемии абсорбция железа в двенадцатиперстной кишке усиливается и, наоборот, при синдроме перегрузки железом, например, при идиопатическом гемохроматозе – она снижается.

Абсорбция железа осуществляется в двенадцатиперстной кишке на уровне дуоденальных энтероцитов, которые происходят из полипотентных клеток-предшественников эпителия тонкого кишечника в процессе дифференциации последних. Регуляция поступления железа в организм осуществляется на уровне апикальной (наружной) мембраны энтероцита и на уровне базолатеральной (внутренней) мембраны энтероцита. Современные представления об абсорбции железа сходятся на том, что всасывание гемового и негемового железа осуществляется по разным механизмам. Эволюционно механизм абсорбции гемового железа в желудочно-кишечном тракте является более древним и оценивается как наиболее эффективный, отвечающий гетеротрофному пути питания, хотя молекулярный механизм всасывания гема на сегодняшний день до конца не ясен. Тем не менее, известно, что эффективность абсорбции гемового железа не зависит, в отличие от механизма абсорбции негемового железа, от того является ли организм здоровым или он испытывает дефицит железа. Гем сохраняет свою растворимость при рН, свойственном двенадцатиперстной кишке, и как предполагают, после протеолитической деградациии источников гема – миоглобина и гемоглобина, гем абсорбируется энтероцитами в интактном виде. Этот процесс носит, по-видимому, энергозависимый характер. Внутри энтероцита гем подвергается метаболическим превращениям, под действием специфического фермента гемоксигеназы порфириновое кольцо гема расщепляется с высвобождением железа. Дальнейшие метаболические превращения высвободившегося железа могут проходить по двум вариантам. Первый вариант – железо включается в железосодержащее ядро ферритина в цитоплазме энтероцита и в дальнейшем теряется организмом в результате сдувания клеток слизистой оболочки кишечника. Такой процесс происходит один раз в 3-4 дня. Железо, не включившееся в молекулы ферритина, транспортируется к базолатеральной мембране и затем переносится в плазму крови, где связывается плазменным трансферрином и транспортируется к местам потребления. В качестве такого транспортного средства для железа

внутри энтероцита указывают на так называемый трансферрин слизистой, который действительно был выделен и охарактеризован как железосвязывающий белок из гомогената слизистой оболочки кишечника.

Абсорбция негемового железа изучена более основательно. Эволюционно механизм абсорбции негемового железа является более молодым, он сформировался на более поздних ступенях эволюции, с развитием сельскохозяйственного производства и сопровождающими его революционными переменами в структуре питания. В отличие от механизма регулирующего абсорбцию гемового железа, механизм всасывания негемового неорганического железа чувствителен к общему дефициту железа в организме человека. Точно установлено, что у лиц с недостаточностью железа всасывается значительно больше негемового железа, чем у здоровых людей. Механизм абсорбции негемового железа определяется рядом факторов – окислительным состоянием железа, т.е. находится ли железо в форме двухвалентного (ферро-) железа или в форме трехвалентного (ферри-) железа, и зависимо от этого эффекта растворимости железа соответственно в желудке и кишечнике, наличия хелаторов железа, т.е. веществ связывающих железо в просвете кишки и делающих его удобным для всасывания энтероцитами. При кислых значениях рН, свойственных желудочному соку, растворяется как ферро-, так и феррижелезо. Следует отметить, что железо в диетах находится преимущественно или как гемовое, или как негемовое феррижелезо, трехвалентное. В то же время большинство медикаментозных препаратов железа являются препаратами феррожелеза-двухвалентного. В двенадцатиперстой кишке, где величина рН более щелочная, феррожелезо-двухвалентное превращается в малорастворимые окислы.

Некоторые вещества, например, аскорбиновая кислота, которая присутствует практически в любой диете, способствует абсорбции железа путем восстановления части феррижелеза в феррожелезо, которое сохраняет растворимость и при нейтральном рН дуоденальной среды. Другим фактором, сохраняющим растворимость железа при его поступлении в менее кислую, чем в желудке, дуоденальную среду, является хелатирование, связывание некоторыми компонентами диеты. Этими компонентами могут быть различные органические кислоты, включая и аскорбиновую, а также лимонная, янтарная и

др. К этим соединениям относятся также аминокислоты, углеводы, амины, а также кишечный муцин. Все эти соединения объединяются одним понятием промоторы, стимуляторы абсорбции железа. Существуют и другие вещества, находящиеся в диетах (фитаты, карбонаты, оксалаты, фосфаты, таннаты), которые вызывают преципитацию феррожелеза-двухвалентного и делают его недоступным для всасывания. Такие соединения объединяются понятием ингибиторы абсорбции железа. Таким образом, первый этап сложного механизма абсорбции железа, этап метаболических превращений железа в желудке и в проксимальном отделе тонкого кишечника, до всасывания железа клетками слизистой оболочки кишечника представляются во многом случайным, хаотическим процессом. Это зависит от многих факторов – от общего содержания железа в диетах, периодичности диет, соотношения в диетах различных форм железа (гемового и негемового), окислительных форм негемового железа (двух- и трехвалентного), состояния желудочно-кишечного тракта у человека (например, продолжительная ахлоргидрия может привести к развитию железодефицитной анемии из-за того, что феррожелезо пищи должно быть растворено в кислом содержимом желудка). В этом деле есть еще зависимость от соотношения в диете стимуляторов и ингибиторов всасывания железа, последовательности их попадания в желудочно-кишечный тракт, состояния кишечной микрофлоры и др.

Точный механизм абсорбции негемового железа на уровне энтероцитов до конца остается еще неясным, хотя в последние годы появилось много новой информации, позволяющей представить этот процесс более ясно. Во-первых, в вопросе: является ли поступление железа в клетки слизистой оболочки кишечника пассивным процессом или энергозависимым процессом – большинство исследователей склоняются к тому, что процесс абсорбции железа является энергетически зависимым процессом, происходящим с затратами АТФ, т.к. в экспериментах по ингибции процесса окислительного фосфорилирования отмечалось и выраженное снижение абсорбции железа в дуоденальных энтероцитах. Кроме того, факт того, что сам процесс абсорбции железа на уровне организма может стимулироваться или ингибироваться в зависимости от состояния этого организма, при железодефицитной анемии или гемохроматозе соответственно также указывает на то, что абсорбция железа осуществляется энергозави-

симым путем. Из этого вытекает, что для такого активного переноса железа из просвета кишки в клетку должны существовать специфические переносчики. Более ранние представления о механизме абсорбции железа на уровне апикальной мембраны энтероцита связаны с тем, что в состав такого специфического рецептора в мембране энтероцита для железа входит так называемый трансферрин слизистой, который имеет в своем составе два специфических сайта для связывания двух феррионов железа и который действительно был выделен в эксперименте из гомогената слизистой оболочки кишечника и охарактеризован как трансферрин. Современные представления о механизме всасывания железа на уровне апикальной мембраны энтероцита указывают на то, что в апикальной мембране энтероцита существует специфический апикальный транспортер для двухвалентного феррожелеза, который транспортирует феррожелезо через мембрану внутрь энтероцита. В настоящее время установлена первичная структура этого белка, а также механизм регуляции синтеза этого белка в энтероците. Кроме того, современные представления о механизме абсорбции железа предусматривают, что и для негемового феррижелеза (трехвалентного железа) в апикальной мембране энтероцита имеется свой специфический переносчик, идентифицированный как интегрин. Предполагают, что данный специфический для феррижелеза переносчик, локализованный в апикальной мембране энтероцита, связывает феррижелезо из комплексов феррижелезомуцин, который сохраняет растворимость феррижелеза в более щелочной (по сравнению с кислой средой желудка) дуоденальной среде и таким образом, делая феррижелезо доступным для его всасывания в двенадцатиперстной кишке.

Таким образом, современные представления о механизме абсорбции железа на уровне апикальной мембраны энтероцитов признает существование триады, трех путей транспорта железа через мембрану внутрь энтероцита — путь гемового железа, молекулярные механизмы которого пока еще полностью не установлены; путь двухвалентного феррожелеза через посредство специфического апикального транспортера; путь трехвалентного феррижелеза через посредство муцинаинтегрин.

Механизм абсорбции железа охватывает также те метаболические превращения которые претерпевает железо, поступая внутрь

дуоденальных энтероцитов. После проникновения в энтероцит железо должно переместиться к базолатеральной мембране энтероцита, через которую железо поступает в плазму крови. Внутри абсорбтивного энтероцита железо либо депонируется в ферритине, либо транспортируется по каналам эндоплазматической сети к базолатеральной мембране и через посредство гипотетического базолатерального транспортера далее передается в плазму крови. Метаболические превращения железа, оказавшегося внутри энтероцита имеют окислительно-восстановительное происхождение, двухвалентное феррожелезо гема, после деструкции порфиринового кольца и высвобождения железа, а также двухвалентное железо неорганическое негемовое из пищи, поступившее в энтероцит здесь частично окисляется до трехвалентного феррижелеза и включается в железосодержащее ядро ферритина и в дальнейшем это железо теряется организмом посредством механического процесса-слущивания кишечного эпителия и экскреции его через желудочно-кишечный тракт. Другая часть двухвалентного и трехвалентного железа, которую можно назвать функциональным железом, т.к. она попадает в кровоток и через посредство различных металлопротеидов включается в общие процессы феррокинетики в организме, через посредство идентифицированных или гипотетических переносчиков транспортируется к базолатеральной мембране энтероцита и также энергозависимым путем передается в плазму крови. Следует отметить, что для трехвалентного феррижелеза транспортирующего его внутри энтероцита существует описанный и охарактеризованный белок, идентифицированный как мобилферрин. Для двухвалентного феррожелеза переход из цитоплазмы энтероцита через базолатеральную мембрану в плазму крови должен сопровождаться окислением его в трехвалентное феррижелезо, для того чтобы иметь возможность быть связанным с плазменным трансферрином и транспортироваться далее к местам его потребления. Предполагается, что в данном процессе играет роль церулоплазмин – медьсодержащий металлопротеид плазмы крови. Существует точка зрения, что аналог плазменного церулоплазмينا, идентифицированный как гестин, интегрирован в базолатеральной мембране дуоденальных энтероцитов рядом с базолатеральным мембранным транспортером двухвалентного феррожелеза и осу-

ществляет свою функцию окисления феррожелеза в ферри – здесь же.

Механизм регуляции абсорбции железа на уровне целого организма помимо механизма, действующего на уровне дуоденальных энтероцитов слизистой тонкого кишечника, предусматривает регуляцию всасывания железа на уровне запасов железа в организме и на уровне основного потребителя железа в организме, на уровне эритрона. Хотя такие механизмы регуляции всасывания железа на уровне депо-регулятора и эритроидного-регулятора малоизучены, очевидно, что и состояние запасов железа в организме и эритропоэтическая активность костного мозга прямо влияют на процессы абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте.

Транспорт железа в организме

Железо, поступающее из энтероцитов в количественном отношении составляющее 5% и из рециклажа старых эритроцитов системы мононуклеарных макрофагов в количественном отношении составляющее 95% при физиологических условиях в основном поступает в костный мозг, где оно необходимо для синтеза гемоглобина. Фракция железа не предназначенная для костного мозга распределяется между различными сайтами утилизации и накопления, представленными макрофагами, но, в основном, гепатоцитами. Вся система таких перемещений железа, направленных на поддержание его гомеостаза в организме, осуществляется посредством трансферрина-железосодержащего белка сыворотки крови, являющегося высокоспецифичным транспортным белком для железа между сайтами абсорбции этого биометалла, эритропоэза, синтеза железосодержащих и железозависимых белков и ферментов и запасания (Бугланов А.А. и др., 2001; Калменов Г.Т. и др., 2009; Жарилкасынова Г.Ж., 2008; Расулов С.К. и др., 2004; Рузиев Ю.С. и др., 2011). Таким образом, как это видно из рис.1, трансферрин является единственным медиатором, обеспечивающим передачу, транспорт железа между различными сайтами его использования в организме. Трансферрин выполняет свою функцию многократно (А.К.Мирахмедов и др., 2012). За исключением незначительного количества железа, содержащегося в сывороточном ферритине, все железо плазмы переносится исключительно трансферрином. Сыворотка крови человека после предвари-

тельной ультрафильтрации анализировалась высокочувствительным методом атомной абсорбционной спектрофотометрии, выявив лишь следовые количества низкомолекулярных соединений железа, что указывает на важность роли трансферрина как железотранспортного белка. Аффинность трансферрина к железу очень высока и составляет 10^{24}M^{-1} , это означает, что на 1 литр крови приходится менее одного свободного атома железа. Убедительным доказательством того, что именно трансферрин является донором железа для клеток и тканей организма, являются больные наследственным заболеванием – апатрансферринемией, у которых вследствие мутации соответствующего трансферринового гена синтез этого белка-трансферрина резко уменьшен или отсутствует вовсе. Такие больные представляют собой пример биологического парадокса, когда организм, с одной стороны, страдает от глубокой железодефицитной анемии, а с другой стороны- перегруженностью железом.

Трансферрин и его свойства

Трансферрин (Tf) является гликопротеидом и имеет доменную организацию, т.е. в составе этого белка имеется два гомологичных домена С- и N-концевых, примерно половина аминокислотных последовательностей которых идентичны (рис.2).

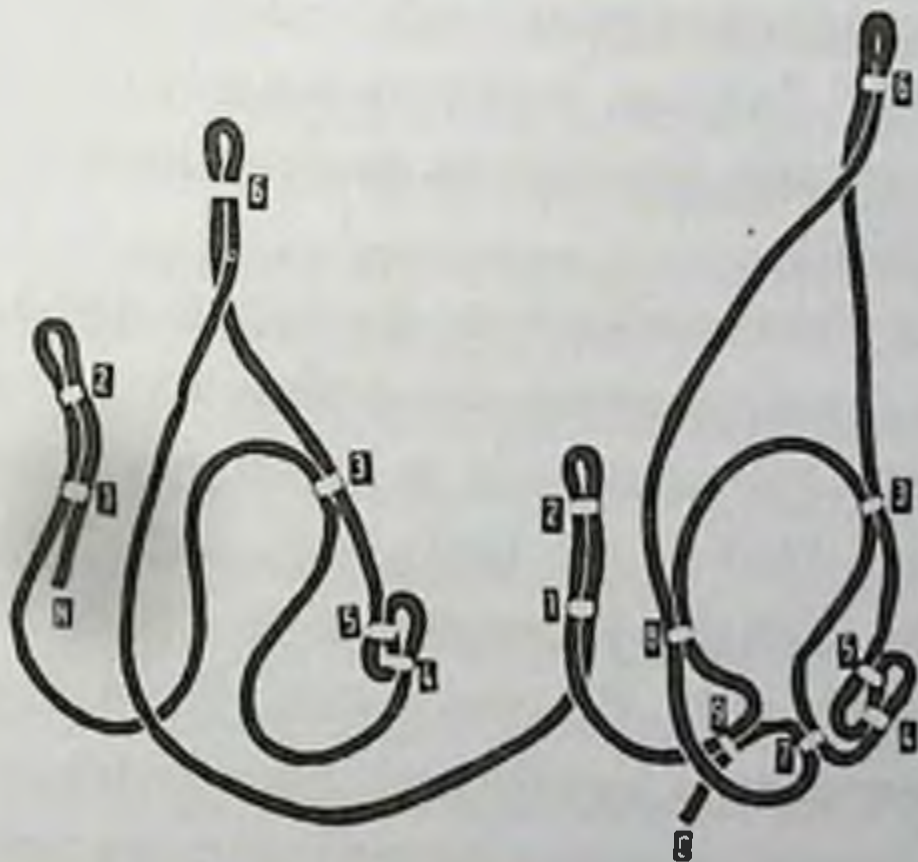


Рис.2. Доменная модель молекулы трансферрина. Слева N-концевой домен, справа- С-концевой домен. Цифрами показаны дисульфидные мостики в доменах белка.

При этом в каждом домене Tf имеется свой железосвязывающий центр. Нативная молекула Tf состоит из единственной полипептидной цепи, т.е. данный белок является моносубъединичным с молекулярной массой 77000 дальтон. Трансферриновый пул у человека представлен полиморфным семейством белков. У человека выявлено не менее 20 полиморфных типов трансферрина, один из которых трансферрин С составляет более 98% всего трансферрина плазмы крови.

Для полноценного связывания Fe^{3+} в железосвязывающих центрах Tf должно соблюдаться правило обязательного предварительного связывания в так называемом анионном центре белка аниона, таким облигатным анионом в физиологических условиях является анион HCO_3^- (Т.А.Салихов и др., 1994, С.К.Расулов и др., 2004; P. Aisen et al., 2004). В анионном центре могут связываться и другие органические лиганды – оксалат, малонат, глицинат и др., однако только при связывании в анионном центре бикарбонат-иона обеспечивается максимальная скорость высвобождения Fe^{3+} из железосвязывающих центров белка.

В кровотоке ненасыщенный железом Tf (апоTf) всегда циркулирует в комплексе с ионом бикарбоната. Отмечено, что никакие другие неорганические анионы не связываются с Tf в анионном центре белка. Анион оказывает прямое воздействие на механизм связывания и высвобождения Fe^{3+} белком, изменяя конформационную структуру белка и таким образом, авидность железосвязывающих центров к Fe^{3+} (Conrad M.E., 2001).

Хотя основная биологическая функция трансферрина – это транспорт железа, трансферрин способен связывать и транспортировать целый ряд дивалентных и тривалентных металлоионов- Cu^{2+} , Zn^{2+} , VO^{2+} , Cr^{3+} , Mn^{3+} , Co^{3+} , Ga^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tb^{3+} , Nd^{3+} , Pr^{3+} , Gd^{3+} (А.А.Бугланов и др., 2001; Г.Т.Калменов и др., 2009, С.К.Расулов и др., 2004, Ю.С.Рузиев и др., 2011, P. Aisen P. et al., 2004, E. Cadet, 2005, M.E. Conrad, 2001). Поскольку в мембранах практически всех клеток организма имеются специфические рецепторы для трансферрина (число которых значительно варьирует в зависимости от специализации этих клеток) (Andrews N.C., 2000, Conrad M.E., 2001), и учитывая, что, как указано выше, трансферрин способен обратимо связывать ряд ди- и тривалентных металлоионов, возможно предполагать, что

этот белок регулирует обмен и других эссенциальных микроэлементов в организме. В физиологических условиях весь плазменный пул трансферрина насыщен железом примерно на 30-40% (А.А.Бугланов и др., 2001, Г.Т. Калменов и др., 2009) следовательно, весь пул трансферрина представляет собой определенную буферную емкость для железа, которая эффективно используется, например, при парентеральных интервенциях антианемическими препаратами железа, с другой стороны, такая физиологическая насыщенность общего пула трансферрина, а именно, треть от максимальной емкости, указывает на то, что в кровотоке циркулирует ряд молекулярных изоформ трансферрина, различающихся степенью насыщения их железом. Теоретических таких изоформ трансферрина может быть четыре – полностью насыщенный железом трансферрин – диферритрансферрин, частично насыщенный железом трансферрин – моноферритрансферрин, при этом таких форм может быть две – одна с локализацией железа в N-концевой части белка, другая с локализацией железа в С-концевой части белка и ненасыщенный железом белок – апотрансферрин. В норме в кровотоке преобладает апоТf и моноферриТf с локализацией Fe^{3+} в В-центре (Бугланов А.А. и др., 2001, Chasteen D.N., 1997). Тf, содержащий два ферриона на молекулу белка-диферри Тf, имеет конкурентное преимущество перед моноферриТf в процессах снабжения эритробластов Fe^{3+} , что обусловлено его более успешной конкуренцией с моноферриТf за рецепторы на поверхности эритробластов. Относительные количества молекулярных изоформ Тf в кровотоке является функцией насыщенности этого белка железом (А.А.Бугланов и др., 2001).

Гипотеза Fletcher-Huehns. Одним из центральных вопросов биохимии Тf является вопрос о гомо- или гетерогенности железосвязывающих центров этого белка. Поскольку Тf является универсальным переносчиком Fe^{3+} между различными сайтами его метаболизма, любая модель феррокинетики должна учитывать характер взаимодействия железа с железосвязывающими центрами Тf, а также характер взаимодействия различных молекулярных изоформ Тf, насыщенных и ненасыщенных Fe^{3+} с клетками-акцепторами (эритроблантами, ретикулоцитами) и с клетками-донорами железа (макрофаги РЭС). Существует гипотеза, впервые предложенная Fletcher и Huehns о неэквивалентности или функциональной гетерогенности железосвя-

зывающих центров Tf. Согласно этой гипотезе, в пользу которой существует много веских экспериментальных доказательств, один железосвязывающий центр (А-центр), локализованный в С-концевом домене белка, ориентирован в своей функции преимущественно на развивающиеся эритроидные клетки и плаценту, другой железосвязывающий центр (В-центр), локализованный в N-концевом домене, взаимодействует, в основном, с гепатоцитами и клетками слизистой оболочки кишечника (энтероцитами) (С.К.Расулов и др., 2004, Ю.С.Рузиев и др., 2009). Основным постулатом этой гипотезы сводится к тому, что Tf не просто пассивный переносчик Fe^{3+} в организме, а является регулятором его абсорбции и распределения в организме в силу функциональной гетерогенности железосвязывающих центров.

Успехи физико-химической биологии в области ограниченного протеолиза белков позволили получать и исследовать индивидуальные структурно-функциональные фрагменты или домены Tf (А.А.Бугланов и др., 2001). Возможность получения индивидуальных структурно-функциональных доменов Tf позволило детально изучить физико-химические свойства железосвязывающих центров белка. Были отмечены различия спектроскопических свойств, проявляющиеся при записи спектров поглощения в видимой области спектра и спектров электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектров). Различия между центрами в способности по-разному высвобождать Fe^{3+} в зависимости от рН среды, позволило констатировать наличие в белке кислотостабильного и кислотолабильного центров связывания железа. В слабокислых условиях Tf теряет Fe^{3+} в основном из кислотолабильного В-центра, локализованного в N-концевом домене белка. Различия между железосвязывающими центрами белка сохраняется и в их способности связывать Fe^{3+} , при этом связывание Fe^{3+} центрами во многом также является функцией рН среды. При физиологическом рН Fe^{3+} связывается с Tf преимущественно в его кислотостабильном А-центре, локализованном в С-концевом домене.

Трансферрин-рецепторное взаимодействие. В большей степени эффективность обеспечения клеток-акцепторов железа зависит от количества специфических рецепторов для Tf в этих клетках. Все развивающиеся и функционирующие клетки организма имеют сле-

цифические рецепторы для Tf. По мере развития и старения клеток содержание рецепторов для Tf может значительно уменьшаться. Максимальное количество рецепторов для Tf обнаруживается в гемопозитической ткани, особенно, в эритроблестах и ретикулоцитах, а также в клеточных мембранах плацентарного трофобласта и в гепатоцитах, т.е. в высокоспециализированных тканях, потребляющих большое количество железа для нужд синтеза многочисленных металлопротеидов и ферментов. При активации эритропоэза, например, после кровопотери или массивного гемолиза эритроцитов в кровотоке при определенных патологиях количество трансферриновых рецепторов в эритроидных клетках значительно увеличивается. Количество рецепторов для Tf разными исследователями оценивается по-разному, при этом, по видимому, существуют и видовые различия в содержании рецепторов для Tf в тех или иных клетках-акцепторах железа. Так, если количество этих рецепторов в ретикулоците крысы определяется в 105000, то в мембране ретикулоцита человека их количество достигает 300000. Показано, что нативный ретикулоцит через систему этих рецепторов может утилизировать около 1000000 атомов железа. Количественные вариации в содержании рецепторов для Tf в эритроидных клетках имеют место не только у разных видов, но и отмечаются и в процессе развития этих клеток у одного вида. Максимальное содержание рецепторов отмечается в эритроблестах и затем прогрессивно уменьшается по мере эволюционирования эритроблестов до ретикулоцитов. Флуктуации в содержании рецепторов для Tf имеют место и при различных заболеваниях системы крови. Характерным является увеличение числа мембранных рецепторов для Tf в эритроидных клетках при железодефицитной анемии.

Трансферрин-клеточное взаимодействие, опосредованное рецептором протекает многостадийно – адсорбция насыщенного железом Tf на мембране клетки-акцептора и связывание его со свободным рецептором, транспортирование комплекса Tf-рецептор внутрь клетки, высвобождение железа из белка, возвращение интактного апоTf из клетки в плазму крови. По расчетам весь этот цикл при физиологических условиях протекает со скоростью 500 молекул диферриTf на один ретикулоцит в секунду или в пересчете на трансферриновое железо-1000 Fe^{3+} . Трансферриновое железо после диссоциации с Tf включается во внутриклеточный лабильный пул, где в комплексе с

низкомолекулярными лигандами распределяется в различных внутриклеточных органеллах, частично аккумулируется в молекулах внутриклеточного ферритина, частично, поступает в митохондрии, где используется при синтезе гема или используется в процессах синтеза железосодержащих ферментов или белков в процессах активации железозависимых мультиферментных систем в клетке.

Депонирование железа в организме

В общей схеме обмена железа в организме (рис.1) процессам запасаения, депонирования железа в клетках отводится очень важная роль. Существенная часть (1.5 г) всего железа организма, из общего количества в среднем оцениваемого в 4.0-4.5 г (Nimeh H. et al., 1990) находится в виде негемовых запасов железа ферритина, а также гемосидерина. Ферритин является универсальным, депонирующим железом белком и встречается на всех ступенях эволюционной лестницы. Этот белок обнаруживается не только у млекопитающих, но и у птиц, беспозвоночных, у растений и бактерий. Любое количество железа, которое является излишним для немедленной утилизации, депонируется в молекулах ферритина. Мобилизация железа из ферритина поддерживает нормальный баланс железа в организме.

Биохимия ферритина. Молекула ферритина состоит из белковой капсулы апоферритина и железосодержащего ядра, находящегося в гидроксидфосфатном комплексе. Апоферритин имеет молекулярную массу порядка 450 000-470 000 дальтон, т.е. это довольно большая молекула, имеющая внутреннюю полость, где и формируется железосодержащее ядро. Содержание железа в ферритине варьирует и может составлять до 4500 атомов железа в полностью насыщенном железом холоферритине, что составляет до 20% от общей молекулярной массы белка. В этом случае молекулярная масса ферритина может достигать 900 000 дальтон. Такая железосвязывающая емкость ферритина, как правило, не зависит от видовой и органной специфичности, за исключением, пожалуй, ферритина слизистой. Содержание железа в ферритине, выделенном из слизистой оболочки кишечника, оказывается значительно меньшим. Физиологическое значение такого феномена становится понятным, учитывая роль этого белка в процессах регуляции абсорбции железа в клетках слизистой тонкого кишечника, т.к. низкое содержание железа в ферритине,

локализованном в клетках слизистой оболочки кишечника и, следовательно, изначально большая железосвязывающая емкость его, позволяет депонировать в ферритине значительное количество железа, поступающего из пищи, которое не может быть использовано для нужд гемоглобинового синтеза в организме.

При массивном поступлении железа в организм гемосидерин может замещать ферритин в качестве хранилища этого металла. При этом значительные количества гемосидерина выявляются во вторичных лизосомах, так называемых сидеросомах. Гемосидерин представляет собой, по-видимому, продукт протеолитической деградации полимеров ферритина, при которой освобождающиеся железосодержащие ядра образуют нерастворимые в воде агрегаты.

Ферритин-мультисубъединичный белок, по современным представлениям молекула ферритина состоит из 24 субъединиц, при этом субъединицы не являются идентичными, а состоят из двух типов субъединиц – Н и L-субъединиц. Н-субъединица (от английского Heavy-тяжелый) при электрофорезе в полиакриламидном геле мигрирует медленнее, L-субъединица (от английского-Light-легкий)-при электрофорезе мигрирует быстрее. Молекулярные массы Н- и L-субъединиц определены методами электрофореза в денатурирующих условиях и гельфильтрацией соответственно в 21 000 и 19 000 дальтон. Субъединицы Н- и L- в ферритинах из разных тканей представлены в разных соотношениях, так в ферритинах печени преобладают L-субъединицы (отсюда и другая расшифровка обозначений L-Liver, печень и H-Heart-сердце).

В популяциях и в тканях и органах одного организма ферритин представлен полиморфным семейством белков, общее количество изоферритинов в организме может достигать 20. Различные соотношения двух типов субъединиц и формируют характерный изоферритиновый спектр этого белка, выделенного из различных органов и тканей. Имеются данные, что разное соотношение Н- и L-субъединиц определяет и функциональные особенности изоферритинов, например, изоферритины кислого характера (сердечного типа) *in vitro* способны связывать больше железа, чем изоферритины щелочного характера (печеночного типа). Имеются данные, что в органах аккумулирующих большое количество железа (печень и селезенка) преобладают гетерополимеры ферритина с L-субъединицами, а

в органах с меньшим содержанием железа (сердце, поджелудочная железа и др.)- гетерополимеры с H-субъединицами. Гетерогенность ферритина может иметь определенное диагностическое значение, т.к. изоферритиновый спектр различных тканей при патологических состояниях отличается от такового в норме, например, при онкологических заболеваниях в тканях преобладают изоферритины, обогащенные H-субъединицами (сердечного типа) с кислыми значениями изоточек этих белков, а например, при синдромах перегрузки железом доминируют изоферритины с преобладанием в их составе L-субъединиц (печеночного типа) с более щелочными значениями изоточек этих изоферритинов (рис.3).

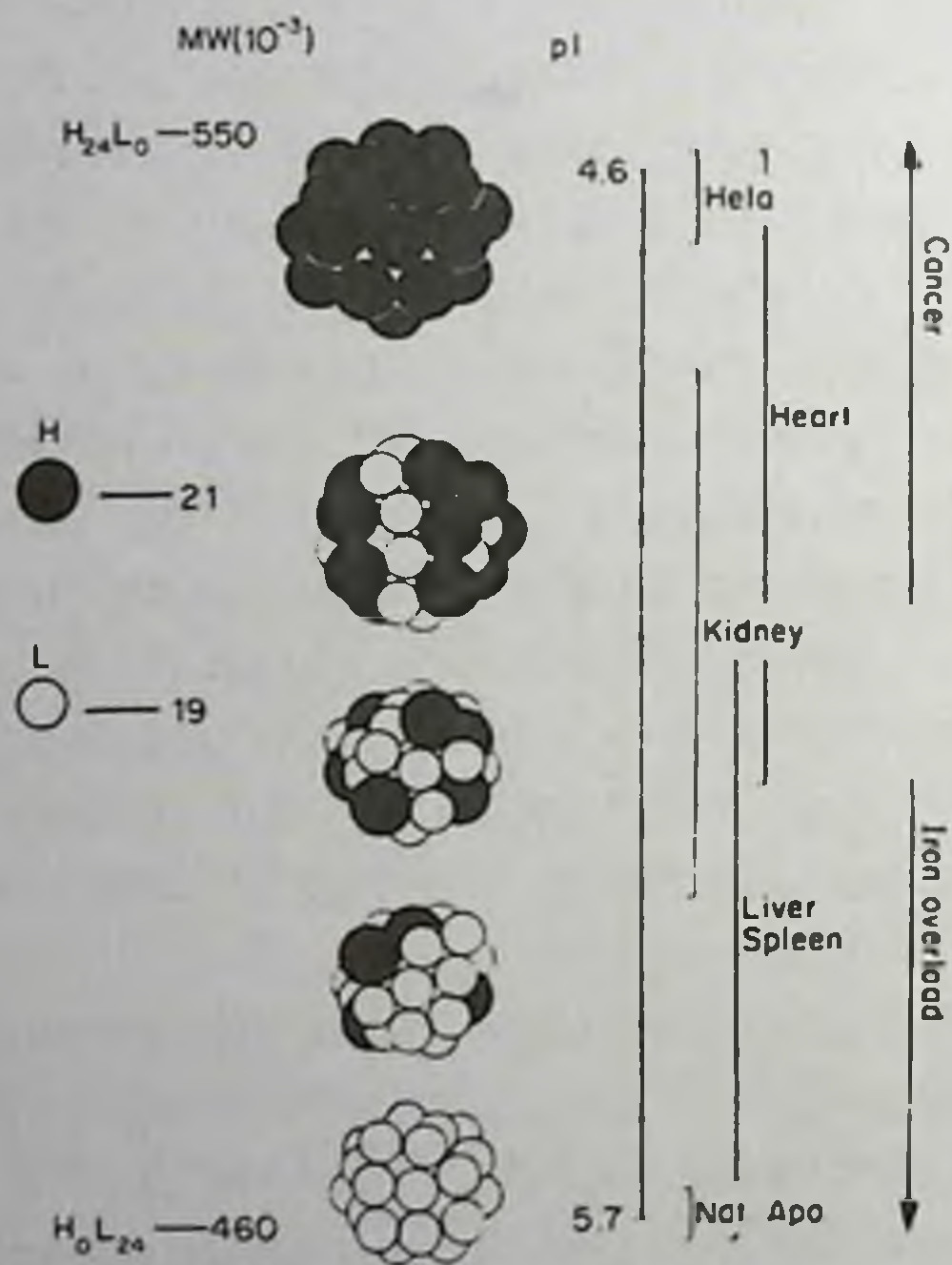


Рис.3. Композиция различных типов ферритина, объясняющая феномен изоферритинов.

Основной физиологической функцией ферритина является запасание железа в нетоксичной растворимой и легкодоступной форме и снабжение этим металлом синтез различных железосодержащих белков и ферментов. Эта функция ферритина, по-видимому, является не единственной, т.к. присутствие ферритина в кровотоке может

означать, что этот металлопротеид может участвовать и в транспорте железа в организме. Основная функция ферритина осуществляется через процессы депонирования и мобилизации железа. Существует ряд гипотетических моделей, объясняющих механизм депонирования железа молекулой ферритина. Большинство экспериментальных данных указывают на то, что железо из лабильного внутриклеточного пула или от белка-донора железа (диферритрансферрина) попадает внутрь молекулы ферритина через специальные каналы в его капсуле в форме двухвалентного феррожелеза, а внутри молекулы ферритина это железо подвергается окислению, гидролизу и включается в железосодержащее ядро. Предполагается, что белковая оболочка апоферритина играет важную каталитическую роль в окислении железа на начальной стадии депонирования железа, при этом такие активные центры, осуществляющие роль катализатора при окислении железа, располагаются вблизи каналов в молекуле апоферритина. Указывается, что в составе таких активных центров могут быть такие аминокислоты как гистидин, цистеин, глутаминовая кислота (Crichton R., 1982).

В отличие от процессов депонирования железа в ферритине, процессы мобилизации железа из ферритина изучены менее полно. Известно, однако, что высвобождение железа происходит из интактной молекулы ферритина, т.е. мобилизация железа происходит без деградациии самой молекулы ферритина. Высвобождению железа из ферритина предшествует его восстановление до ферроионов. На роль эффективных биологических восстановителей изначально предполагались и цистеин, аскорбиновая кислота, глутатион, однако позднее было показано, что железо из ферритина при физиологическом рН быстро и практически полностью высвобождается в присутствии восстановленных флавиномононуклеотида и флавинадениндинуклеотида, а также рибофлавина. При этом отмечено, что процесс высвобождения железа из ферритина идет с максимальной скоростью 42 атома железа в минуту, учитывая что молекула ферритина имеет 6 каналов, через которые происходит высвобождение железа, максимальная скорость процесса составляет 7 атомов железа через один канал в минуту. В таких модельных экспериментах *in vitro* при определении максимальной скорости высвобождения железа из ферритина использовался ферритин, содержащий примерно 1200 атомов

железа в ядре. Очевидно, что при такой скорости железо полностью выделяется из белка за время около получаса. Такая быстрая и практически полная мобилизация железа из ферритина в присутствии биологических восстановителей-флавинов наводит на мысль, что именно они осуществляют этот процесс *in vivo* (Crichton R., 1980).

Методом культивирования тканей эмбриона человека было показано, что уже на 29 сутки развития клетки получают способность синтезировать ферритин, при этом на 4 и 5 неделе развития синтез ферритина выявляется в ткани печени и в желточном мешке. В костном мозге способность к синтезу этого белка обнаруживается у некоторых эмбрионов в возрасте 8.5 недель, в селезенке – в возрасте 11 недель. Синтез ферритина в отличие от других белков печени протекает на свободных, а не ассоциированных с мембранами полисомах, что находится в соответствии с функцией этого внутриклеточного белка – депонировать клеточное железо. Однако, высокочувствительные методы анализа – иммунорадиометрические и иммуноферментные методы, позволяют идентифицировать ферритин в сыворотке крови, а также в других внеклеточных жидкостях организма – в спинномозговой жидкости и в грудном молоке. Эти результаты указывают на возможность синтеза определенной части функционально способных молекул ферритина на мембраносвязанных полисомных комплексах и их активной секреции во внеклеточную среду. В дальнейшем в модельных экспериментах было установлено, что у экспериментальных животных в гепатоцитах примерно 20% белковых субъединиц ферритина синтезируется на свободных полисомах и примерно 15-20% субъединиц этого белка синтезируется на полисомах, ассоциированных с мембранами эндоплазматической сети клетки. Внутриклеточный синтез ферритина регулируется состоянием внутриклеточного лабильного пула железа, который, в свою очередь, зависит от поступления экзогенного железа. Молекулярный механизм, регулирующий синтез ферритина, проявляется на уровне посттрансляционной агрегации новосинтезированного белка в виде субъединиц в нативную молекулу. При этом в присутствии солей железа, в первую очередь, агрегируют в нативный апоферритин Н-субъединицы, что согласуется с данными о преобладании Н-субъединиц в соотношении новосинтезированных белковых субъединиц ферритина сразу после инъекции экзогенного железа.

ГЛАВА V. СОВРЕМЕННЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИАНЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Железодефицитные состояния вообще и железодефицитная анемия, в частности, как правило, отлично реагируют на заместительную ферротерапию. В современной антианемической фармакотерапии существует большое количество препаратов железа как для орального применения, так и для парентерального введения. Все существующие антианемические ферропрепараты, особенно, препараты нового поколения, как правило, отвечают определенным требованиям, способствующим улучшению их терапевтических свойств. Это наличие в качестве активного начала солей двухвалентного железа (ферро-), которое по бытующему мнению обладает лучшей биосвояемостью и биодоступностью, по сравнению с трехвалентным железом (ферри-). Хотя в хорошо зарекомендовавших себя препаратах «Феррум Лек» железо в составе сложных полинуклеарных гидроксидных комплексах находится в форме трехвалентного железа.

В таблице 6 представлены ферропрепараты, получившие наибольшее распространение в лечении ЖДА с их основными характеристиками.

Таблица 6.

Основные характеристики наиболее распространенных антианемических препаратов

Препарат	Химическая группа Простые соли железа	Содержание элементного Fe или доза элементного Fe в 1 таблетке	Способ введения препарата и лекарственная форма препарата	Особенности состава препарата
Ферроплекс	Сульфат	20%	Таблетки 50 мг	+ аскорбат
Ферол	Сульфат	47 мг ЭЖ	Драже	+ фолат
Тардиферон	Сульфат	80 мг ЭЖ		Ретардное действие
Ферроградумет	Сульфат	105 мг ЭЖ	Таблетки	Ретардное действие

Сорбифер- Дурулес	Сульфат	100 мг ЭЖ	Таблетки	+аскорбиновая кислота
Активферрин	Серин	34.5 мг	Таблетки	
Феррстаб	Фумарат	33%	Капсулы 154 мг	+фолиевая к-та
Феррат-плюс	Фумарат	33%	Таблетки 308 мг	+фолиевая к-та
Феррофумарат	Фумарат	33%	Таблетки 200 мг	+фолиевая к-та
Макрофер	Глюконат	12%	Шипящие таб- летки 625 мг	+фолиевая к-та
Ферронал	Глюконат	12%	Таблетки 300 мг	
Ферроглюко- нат	Глюконат	12%	Таблетки 300 мг	
Фераск	Дихлордини- котинамид, железа (II)	400 мг	капсула	аскорбиновая кислота, 30 мг
Ферроцерон	Ферроцены		Таблетки 0.3 г	
Фербитол	Хелатные соединения	1 мл (50 мг ЭЖ)	Р-р; в/м	
Феррицит	Хелатные соединения	1 мл (24 мг ЭЖ)	Р-р, внутрь	Сахарный сироп+цитрат
Ферковен	Полинуклеар- ные гидроксид- ные комплексы Fe^{3+}	1 мл (20 мг)	Р-р в/в	Сахарат железа +кобальта глюконат
Феррумфоль		350 мг (100 мг ЭЖ)	Жевательные таблетки	Полимальтоз- ный комплекс
Жектофер		2 мл (100 мг ЭЖ)	Р-р; в/м	Сорбитол+ цитрат
ФеррумЛек		2 мл (100 мг ЭЖ)	Р-р; в\м	Полимальтоз- ный комплекс
Мальтофер		100 мг ЭЖ	таблетки	Полимальтоз- ный комплекс
ФеррумЛек		5 мл (100 мг ЭЖ)	Р-р; в\в	Полимальтоз- ный комплекс
Венофер		5 мл (100 мг ЭЖ)	Р-р; в\в	Полимальтоз- ный комплекс

Препараты простых солей железа и ферроцены используются в лечении ЖДА только для приема орально. Хелатные соединения железа и полинуклеарные гидроксидные комплексы железа можно

принимать как орально, так и использовать для внутримышечного и внутривенного введения.

В лечении ЖДА дискуссионным являлся вопрос о предпочтительном использовании препаратов, содержащих в своем составе двухвалентное (Fe^{2+}) феррожелезо, по сравнению с препаратами, содержащими в своем составе трехвалентное (Fe^{3+}) феррижелезо. Однако, длительная практика клинического применения и тех и других препаратов у больных с ЖДА показывает сходную биодоступность и биоусвояемость железа из тех и других ферропрепаратов, а также сходную клиническую эффективность и переносимость.

Практически все препараты простых солей железа обуславливают различные побочные эффекты, что снижает комплаенс у больных на данные препараты. Солевые препараты железа легко диссоциируют в просвете кишечника с выделением свободных ионов железа в узком отрезке кишечника и образованием токсической концентрации ионов железа в этом участке. Высокая концентрация свободных ионов железа обуславливает эффект денатурации белков слизистой оболочки кишечника (двенадцатиперстной и верхнего отдела тонкой кишки). Клинически это проявляется дискомфортом, тошнотой, диареей, рвотой, при этом выраженность этих проявлений тем сильнее, чем больше остается в просвете кишечника неабсорбированного железа. Часто у больных имеют место наоборот запоры, т.к. железо связывает в кишечнике сероводород, который является физиологическим стимулятором перистальтики кишечника.

Двухвалентное железо обладает прооксидантными свойствами, в результате чего в условиях гипоксии, обусловленной ЖДА, отмечается усиление процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов, в результате чего происходит повреждение мембранных структур клеток, высвобождение лизосомальных ферментов из этих клеток и как следствие этого, повреждение различных органов и тканей организма.

Для предотвращения свободнорадикальных процессов многие фармкомпании, производители антианемических ферропрепаратов на основе простых солей железа, вводят в состав таких препаратов различные антиоксиданты, а также стимуляторы абсорбции железа для уменьшения остаточной концентрации железа в просвете кишечника, как правило, аскорбиновую кислоту, янтарную кислоту, фума-

ровую кислоту, лимонную кислоту, витамин Е, глюконат, глюкозу, никотинамид, фруктозодифосфат и др.

Несмотря на указанные недостатки препаратов на основе простых солей железа, данные ферропрепараты остаются самыми распространенными в настоящее время на современном фармрынке антианемических препаратов, не последнюю роль в этом играет дешевизна таких ферропрепаратов.

Переносимость того или иного солевого препарата железа каждым конкретным пациентом сугубо индивидуальна и поэтому подбор максимально хорошо переносимого препарата осуществляется эмпирически.

В среднем терапевтическая доза любой простой соли железа в перерасчете на элементное железо составляет 180 мг в день. Эта доза рассчитана на основе общепринятых представлений об абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте, считается что в двенадцатиперстной и верхнем отделе тонкой кишки абсорбируется не более 10% железа, будь то пищевое или медикаментозное железо. Если больной с ЖДА начинает принимать препарат железа впервые, целесообразно вначале назначать препарат в минимальной дозе и затем постепенно ее увеличивать, таким образом, та суточная доза, которая хорошо переносится, но не превышает максимальную дозу (180-200 мг), может быть рекомендована для длительной терапии.

Терапия препаратами железа считается эффективной, когда концентрация гемоглобина крови увеличивается ежедневно в среднем на 1 г/л. Прирост уровня общего гемоглобина может варьировать в зависимости от степени тяжести ЖДА, при тяжелой степени, как правило, прирост уровня общего гемоглобина выше. Ранним признаком эффективного лечения ЖДА является рост числа ретикулоцитов, который обнаруживается уже на 4-7 день от начала лечения. Степень ретикулоцитоза оценивается с учетом тяжести ЖДА, для чего число ретикулоцитов, выражаемое в процентах, умножают на отношение уровня общего гемоглобина больного ЖДА к нормальному для данного больного уровню общего гемоглобина. После коррекции числа ретикулоцитов возможно судить об адекватном ответе гемопоэза на проводимое лечение (норма ретикулоцитов составляет 0.4-1.0%).

Длительность лечения до восстановления уровня общего гемоглобина составляет в среднем 2 месяца, в случае если больной прини-

мает полную лечебную дозу антианемического препарата. Последующие 3-4 месяца, а при тяжелой степени ЖДА – 6 мес., необходимы для восстановления запасного фонда железа в организме больного. Это так называемое противорецидивное лечение. Эффективность его оценивается по восстановлению уровня сывороточного ферритина до нормальных значений. Доза антианемического препарата в этот период профилактическая-80 мг элементного железа в день (А.К.Ершова, 2011).

Для лучшей переносимости антианемического препарата его рекомендуется принимать после еды.

ГЛАВА VI. РАЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Клинические проявления дефицита железа, особенно, на ранних стадиях его развития, на стадии пре- и латентного дефицита железа носят скрытый, стертый характер, поэтому надежным способом диагностики как латентного, так и манифестного дефицита железа могут быть только лабораторные исследования показателей статуса железа в организме.

В настоящее время в большинстве лечебно-профилактических учреждений в круг обязательных лабораторных исследований крови входит анализ уровня гемоглобина, количества эритроцитов, цветного показателя, гематокрита, количества ретикулоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Общий гемоглобин в комплексной диагностике анемии. Учитывая, что анемия определяется как снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, очевидно, что показатель общего гемоглобина крови является одним из важнейших индикаторов гематологического статуса организма как в норме, так и при различных патологических состояниях. Данный показатель широко используется как в эпидемиологических исследованиях в качестве скрининг-теста при выявлении железодефицитной анемии, так и при дифференциации различных степеней тяжести железодефицитной анемии, так и при дифференциальной диагностике анемий различного генеза.

Стандарты ВОЗ, рекомендованные в диагностике дефицита железа в качестве пограничных уровней гемоглобина следующие – для мужчин -130.0 г/л, для небеременных женщин- 120.0 г/л, для беременных женщин- 110.0 г/л, для детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет- 110.0 г/л и для детей в возрасте от 6 лет до 14 лет- 120.0 г/л. В ряде обзоров, посвященных лабораторной диагностике дефицита железа и в справочных руководствах (Н.Г.Шевченко, 1997, В.Г. Михайлов, 1998) приводятся несколько иные величины нижней границы нормы, а также диапазона колебаний в содержании гемоглобина у мужчин и женщин. Например, у мужчин (Н.Г.Шевченко, 1997) за нижнюю гра-

нищу нормы предлагается принимать уровень 140.0 г/л при диапазоне 140.0 – 180.0 г/л, у женщин фертильного возраста за нижнюю границу нормы предлагается принимать уровень гемоглобина в 112.0 г/л (Михайлов В.Г. и др., 2004). Следует отметить, что стандарты ВОЗ по гемоглобину, а также по другим гематологическим показателям едины. Существование каких-то национальных или региональных стандартов исключается, поэтому в диагностической практике следует придерживаться только стандартов ВОЗ по гемоглобину. Также следует отметить, что у каждого индивидуума уровень гемоглобина строго индивидуален и он генетически детерминирован т.е. анализ уровня гемоглобина у того или иного обследуемого лица проводимый в одно и то же время при одних и тех же условиях должен давать один и тот же результат с корректировкой на степень лабораторной ошибки. Тот диапазон колебаний показателя гемоглобина, например, у здоровых мужчин и женщин в соответствии со стандартами ВОЗ- у мужчин 130.0-160.0 г/л и у женщин- 120.0-150.0 г/л вовсе не означает, что определяемый уровень гемоглобина может колебаться у одного и того же человека в этом диапазоне, хотя для этого показателя, как и для многих других характерны хронобиологические вариации, т.е. уровень гемоглобина определяемый в дневное время примерно на 15% меньше, чем определяемый в утреннее время. Это лишний раз подчеркивает золотое правило анализировать тот или иной показатель, в частности, уровень гемоглобина в крови на высоте его содержания. Таким образом, при определении гемоглобина в утреннее время его уровень у одного и того же человека должен быть стабильным. Уровень гемоглобина на уровне нижней границы нормы для этого показателя выявляется у относительно небольшой части мужчин и женщин, у большинства мужчин и женщин при обследовании среднее содержание гемоглобина составляет соответственно- 150.1 ± 6.4 г/л и 133.2 ± 4.5 г/л (Г.И.Козинец и др., 1997). Это указывает на то, что, например, у большей части обследуемых женщин фертильного возраста уровень гемоглобина превышает уровень в 130.0 г/л. Поэтому в диагностике дефицита железа более целесообразно было бы исходить как минимум из среднестатистического уровня гемоглобина в крови, т.е. из уровня примерно 132.0 г/л. Стандартная нижняя граница нормы в содержании гемоглобина в 120.0 г/л, например, у женщин фертильного возраста указывает на то, что с экстраполя-

цией на усредненные физиологические, антропометрические и др. характеристики организма женщины, при данном уровне гемоглобина в крови обеспечивается функционирование систем и функций этого организма на физиологическом уровне. В то же время, наличие каких-то клинических симптомов дефицита железа (что менее вероятно) или биохимических симптомов дефицита железа (что более вероятно) или обнаружение каких-то нефизиологических кровопотерь в анамнезе обследуемой, например, женщины фертильного возраста при выявлении уровня гемоглобина 120.0 г/л или более, но менее 133.0 – 135.0 г/л является большим основанием для постановки диагноза, например, латентного дефицита железа, чем для отказа от постановки такого диагноза.

В зависимости от рекомендованных ВОЗ пограничных уровней гемоглобина ВОЗ рекомендует различать легкую (уровень гемоглобина- 129.0-91.0 г/л у мужчин, 119.0-91.0 г/л - у женщин и 109.0-91.0 г/л у беременных), среднюю (в зарубежной литературе эквивалентным является понятие умеренная) (уровень гемоглобина- 90.0-71.0 г/л) и тяжелую (уровень гемоглобина- менее 70.0 г/л) степени или формы железодефицитной анемии. Здесь следует подчеркнуть, что с унификацией инструментальных методов определения гемоглобина, рекомендованных Международным Комитетом по стандартизации в гематологии нижние пограничные уровни гемоглобина при дифференциации той или иной степени тяжести железодефицитной анемии определяются на уровне 91.0 г/л и 71.0 г/л соответственно для легкой и средней степени тяжести этой анемии, а не на уровне в 90.0 г/л и 70.0 г/л соответственно, как это указывается во многих справочных руководствах или научных публикациях.

Следует отметить, что использование понятия «латентная форма ЖДА» также встречающееся в научной и методической литературе является неправильным, т.к. ЖДА-железодефицитная анемия уже представляет собой конечную манифестную форму развития патологического процесса – дефицита железа в организме и диагностируется по патологическому снижению уровня гемоглобина и, следовательно, не может иметь латентной формы. В настоящее время Международным Комитетом по стандартизации в гематологии в качестве унифицированного в лабораторной практике предложено использование гемиглобинцианидного метода с регистрацией ре-

зультата реакции путем фотоколориметрии или спектрофотометрии. Данный метод позволяет получить достаточно точный результат при использовании небольшого объема крови (объем 20.0 мкл) при наличии доступного стандартного набора для определения общего гемоглобина крови и доступных регистрирующих оптических приборов, в качестве которых применяются различные фотоэлектроколориметры или спектрофотометры – КФК-2, КФК-3, КФО, ФЭК-56, СФ-26, СФ-47. Принцип данного метода основан на взаимодействии гемоглобина с красной кровяной солью (железосинеродистым калием), при котором гемоглобин окисляется в метгемоглобин, образующий с ацетонциангидрином окрашенный комплекс –цианметгемоглобин (гемиглобинцианид), оптическая плотность окраски которого прямо пропорциональна содержанию гемоглобина в пробе. Использование метода Сали для определения уровня гемоглобина крови в настоящее время абсолютно не рекомендуется в диагностической практике из-за очень высокой погрешности. Сравнительное исследование по определению гемоглобина гемиглобинцианидным методом и методом Сали (несмотря на его лабораторную простоту выполнения и малые затраты времени на получение конечного результата), показывают, что лабораторная ошибка в определении этого показателя с помощью гемометра Сали в среднем составляет 38-40% (С.М.Бахрамов и др., 2008; А.А.Бугланов и др., 2002).

Подсчет количества эритроцитов осуществляют приборами, регистрирующими прохождение одной клетки через поле зрения. Фотоколориметры и эритрогемометры для этой цели не подходят, т.к. при уменьшении размеров эритроцитов и снижении концентрации гемоглобина в них результаты оказываются резко заниженными. Нижней границей нормы количества эритроцитов у мужчин является $4.0 \times 10^{12}/л$, у женщин – $3.9 \times 10^{12}/л$.

Показатель гематокрита является соотношением объема клеток и плазмы крови. В норме этот показатель у мужчин – 0.40- 0.48, у женщин- 0.36-0.42.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците определяется путем деления общего его уровня (в г/л) на число эритроцитов в одном литре. У здоровых людей один эритроцит содержит 27-37 пг гемоглобина, у лиц, страдающих ЖДА содержание гемоглобина в каждой клетке значительно ниже.

Гипохромию оценивают по цветному показателю. В норме цветной показатель составляет- 0.85-1.0.

ЖДА характеризуется также определенными морфологическими изменениями, выявляемыми в мазке периферической крови, а именно пойкилоцитоз и анизоцитоз эритроцитов. Количество ретикулоцитов у лиц с ЖДА может быть в пределах нормы или слегка увеличенным. Количество лейкоцитов имеет тенденцию к снижению из-за умеренной нейтропении, тогда как количество тромбоцитов, как правило, находится в пределах нормы.

Одним из важных подтверждающих тестов при диагностике ЖДА является анализ концентрации железа в сыворотке крови. Для этой цели Международным Комитетом по стандартизации в гематологии рекомендуется метод Генри, в котором используется цветная реакция между свободными ферроионами (двухвалентными) железа и батофенантролином – специфическим цветоре агентом на данный ион железа. Принцип данного метода основан на высвобождении суммарного пула железа из различных железосвязывающих белков сыворотки крови путем денатурации этих белков смесью различных концентрированных кислот (используют, в частности, смесь тиогликолевой, трихлоруксусной и соляной кислот), восстановлении этого железа до ферроформы (т.е. до двухвалентного состояния), удаления денатурированных белков сыворотки крови центрифугированием, связывания свободного железа со специфическим хромогеном на двухвалентное железо – батофенантролином при кислых значениях рН реакционной среды, оптимальной для образования окрашенного комплекса и измерении оптической плотности окрашенного раствора при длине волны в 535 нм и расчете содержания железа в исследуемой сыворотке по стандартному раствору, содержащему известное количество железа.

Окраска такого комплекса, как правило, стабильна в пределах одного часа, а молярный коэффициент экстинкции достаточно высок, чтобы отнести данный метод к высокоточным. Однако при применении данного метода необходимо учитывать, чтобы сдающий кровь на данный анализ не принимал накануне никаких железосодержащих препаратов в течение, как минимум, 3-4 дней.

Технология батофенантролинового метода определения железа в сыворотке крови. Сыворотку крови донора при помощи доза-

тора в объеме 1 мл помещают в чистую стеклянную центрифужную пробирку и смешивают с 1 мл смеси для осаждения белков сыворотки крови (смесь концентрированных тиогликолевой, трихлоруксусной и соляной кислот в соотношении 1:1:1), интенсивно перемешивают и через 5 минут центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 минут. Прозрачный супернатант в объеме 1 мл дозатором переносят в чистую стеклянную центрифужную пробирку и добавляют 1 мл специфического реактива на двухвалентное железо-батофенантролина и в пределах 5-60 минут измеряют оптическую плотность пробы и эталона против раствора сравнения в кварцевой кювете (длина светового пути 1 см) на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 535 нм. Эталонный раствор представляет собой смесь 0.5 мл маточного раствора железа, содержащего 17.9 мкмоль/л железа и 0.5 мл смеси для осаждения белков. По оптической плотности пробы (А) и эталонного раствора (Б) рассчитывают содержание железа (С) в мкмоль/л по формуле: $C=A/B \times 17.9$, где А – оптическая плотность пробы, Б – оптическая плотность эталона.

Содержание железа в сыворотке крови у доноров-мужчин в среднем составляет 13.0-35.4 мкмоль/л, у женщин – 11.5-30.0 мкмоль/л.

В последние годы в качестве альтернативного метода анализа сывороточного железа используют метод с использованием в качестве цветореагента на железо – феррозина (мононатриевая соль 3-(2-пиридин)-5, 6-дифенил-1, 2, 4-триазин- n, n' -дисульфокислоты), который является более чувствительным цветореагентом (примерно на 25%) и более дешевым цветореагентом, чем батофенантролин. При этом определению железа в этом методе не препятствует ни билирубин, ни каротин, а степень погрешности, обусловленные наличием гемоглобина, была аналогична той, что описана для батофенантролина (И.В.Смирнов и др., 1999).

Технология определения содержания железа в сыворотке крови с использованием феррозина. В чистую стеклянную центрифужную пробирку переносят 1 мл исследуемой сыворотки и смешивают ее с 1 мл депротенинизирующего раствора (смесь тиогликолевой, трихлоруксусной и соляной кислот), суспензию тщательно перемешивают, затем пробирку закрывают пробкой и прогревают при 56°C в течение 15 минут, после чего центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 минут до получения прозрачного супернатанта.

Депротенизирующий раствор, содержащий 0.6 моль/л трихлоруксусной, 0.4 моль/л тиогликолевой и 1 моль/л соляной кислот готовят из 30 мл тиогликолевой кислоты, 165 мл соляной и 100 г перегнанной трихлоруксусной кислоты и воды в мерной колбе на 1 л. Раствор цветореагента, содержащий 1.5 М уксуснокислого натрия и 0.5 ммоль/л (0.25 г/л) феррозина, готовят из 420 мл очищенного раствора уксуснокислого натрия, 250 мг феррозина и воды в мерной колбе на 1 л.

Калибровочная проба готовится путем смешивания 0.5 мл стандартного раствора железа и 0.5 мл воды и 1 мл депротенизирующего раствора. Холостая проба готовится путем смешивания 1 мл воды с 1 мл депротенизирующего раствора. К 1 мл каждого из растворов добавляют по 1 мл раствора цветореагента. Энергично перемешивают, выдерживают 10 минут и измеряют оптическую плотность опытной и калибровочной пробы при 560 нм против холостой пробы. Концентрацию железа определяют по формуле: $C = A/B \times 44.75$, где А – оптическая плотность пробы, В – оптическая плотность калибровочной пробы, С – концентрация железа в мкмоль/л.

Очень важным моментом при анализе железа указанными методами является отсутствие гемолиза в анализируемой сыворотке крови, т.к. при наличии следов гемолиза в сыворотке железо из гемоглобина частично входит в определяемую величину, подчас значительно ее завышая, т.к. и батофенантролин и феррозин как хромогены на железо специфичны в отношении феррожелеза, т.е. двухвалентного железа, которое как раз и входит в состав протетической группы гемоглобина. Другим важным моментом при определении железа в сыворотке крови указанными методами является величина оптической плотности холостой пробы на реактивы, по рекомендациям Международного комитета по стандартизации в гематологии она не должна превышать 0.015 единиц оптической плотности (МКСГ, 1978). Это ограничение обусловлено желанием уменьшить ошибки при определении железа в сыворотке крови, например, у больных с анемиями и другими заболеваниями, связанными с недостаточностью железа в организме, когда содержание железа в сыворотке крови очень низкое, например, в диапазоне 3.0-5.0 мкмоль/л.

Весь сывороточный пул железа гетерогенен как с точки зрения его ассоциации с различными компонентами сыворотки крови – белками, низкомолекулярными агентами, так и с точки зрения его

ионной формы. Большая часть железа связана специфически в форме ферриона с трансферрином, в то же время в сыворотке крови присутствует определенное количество железа, ассоциированное в виде комплекса гемоглобин-гаптоглобин, гем-гемопексин, кроме того, определенная часть нетрансферринового железа представлена железом сывороточного ферритина. Поэтому в диагностическом плане важно определение трехвалентного трансферринового железа, которое поступает в костный мозг и используется при гемоглобинообразовании.

Технология определения трансферринового железа в сыворотке крови.

В предлагаемом способе количественного определения трансферринового железа использовано свойство трансферрина обратимо связывать и высвобождать железо из двух специфических для феррионов (трехвалентного) железосвязывающих центров. При закислении реакционной среды, т.е. при увеличении концентрации водородных ионов в среде связь железа с трансферрином становится лабильной и оно отщепляется от белка, т.е. кислотность раствора определяет способность данного лиганда присоединять и отщеплять феррионы. Зависимость связывания ферриона с белком от кислотности среды может быть изображена количественно на основании констант устойчивости комплекса трансферрин-железо. Если константу кислотности для протонирования для трансферрина обозначить K_1 , а константу устойчивости для связывания железа с трансферрином K_2 , то при условии равновесия молярная концентрация железа определяется следующим математическим уравнением:

$$C_{Fe} = K_2 \times K_1 / C_{H^+} + K_1$$

В кислой среде $C_{H^+} \geq K_1$, таким образом, зависимый от рН член этого уравнения превращается в очень малое число, которым можно пренебречь, т.е. ионы железа практически не находятся в комплексе с белком при таких условиях. В щелочной же среде $C_{H^+} \leq K_1$, зависимый от рН член уравнения равен 1 и таким образом, $C_{Fe} = K_2$, т.е. концентрация железа эквивалентна константе связывания, иначе говоря все феррионы находятся в комплексе с белком.

Уменьшение рН раствора будет способствовать разрыву координационной связи феррижелеза с молекулой трансферрина. Это

свойство комплекса железо-трансферрин использовано в предлагаемом способе количественного анализа трансферринового трехвалентного железа, а именно закисление реакционной среды до pH 2.5, одновременно оптимального для образования окрашенного комплекса феррионов со специфическим цветореагентом на этот ион железа-салициловой кислотой, обеспечивает полное высвобождение железа из трансферрина без осаждения самого белка. Поглощение света в видимой области спектра комплексом железо-хромоген прямо пропорционально концентрации железа в пробе сыворотки крови. Поскольку белки остаются в растворе, необходимо ставить слепую пробу сыворотки крови, т.е. раствор сравнения при измерении оптической плотности окрашенного раствора.

Технологически сам метод осуществляется следующим образом: Сыворотку крови в объеме 0.5 мл смешивают в чистой стеклянной центрифужной пробирке с 1 мл кислотного буфера pH 2.5 (буферный раствор готовят на основе физиологического раствора, который титруют 1 н. соляной кислотой до pH 2.5), перемешивают в течение 10 сек, после чего добавляют 0.5 мл хромогена (1% водный раствор салициловой кислоты) и измеряют оптическую плотность пробы при 520 нм против раствора сравнения. В качестве раствора сравнения используют 0.5 мл анализируемой сыворотки, смешанной с 1 мл кислотного буфера pH 2.5 и 0.5 мл бидистиллированной воды. Для определения оптической плотности эталона берут 0.5 мл маточного эталонного раствора (эталонный стандартный раствор трехвалентного хлорного железа в дистиллированной воде готовят в конечной концентрации 100 мкг/100 мл, которая перекрывает нормальные референтные показатели содержания железа в сыворотке крови у здорового человека) и смешивают его с 1 мл кислотного буфера pH 2.5 и 0.5 мл хромогена-салициловой кислоты. Оптическую плотность растворов определяют в кварцевой кювете (длина светового пути 1 см) на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 520 нм, длине волны максимального поглощения данного окрашенного комплекса.

По оптической плотности пробы (А) и эталонного раствора (Б) рассчитывают концентрацию трансферринового железа в сыворотке крови (С) в мкг/100 мл по формуле: $C = A/B \times 100$ мкг/100 мл, а чтобы перевести значения концентрации железа в мкмоль/л, применяют формулу: $C = C \text{ мкг/100 мл} / 5.6$.

Сывороточный трансферрин. Тот факт, что концентрация трансферрина в сыворотке крови регулируется по принципу обратной связи общими запасами железа в организме, т.е. снижение запасного фонда железа в организме стимулирует активность трансферринового гена, синтез трансферрина на полисомных комплексах и секрецию его в кровотоки и наоборот, то данное свойство с успехом используется в диагностике нарушений в обмене железа – синдромов дефицита и перегрузки железом. Зная количественное соотношение (1 г трансферрина связывает 1.25 мг элементного железа), возможно оценить количество железа, которое может связывать общий плазменный пул трансферрина и оно приближается к величине общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Хотя проведенные исследования (С.В.Выдыборец, 2000; Б.С.Бахрамов и др., 2001) показывают, что между величиной ОЖСС, рассчитанной по стандартному методу Рамсэя и величиной ОЖСС, которую возможно установить, определив содержание трансферрина в плазме крови и на основе вышеуказанного соотношения (1 г белка- 1.25 мг железа) существует статистически достоверная разница (Б.С.Бахрамов и др., 2001). ОЖСС, рассчитанная на основании определения трансферрина плазмы в действительности всегда ниже, чем ОЖСС определенная стандартным химическим методом Рамсэя. В диагностике используется также расчетная величина – коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ), т.е. отношение концентрации сывороточного железа к максимальной ОЖСС, выраженное в процентах, хотя в клинико-диагностической практике расчет КНТ возможен и на основе определения содержания сывороточного трансферрина с использованием корректирующего коэффициента – 1.37 (Н.Г.Шевченко, 1997). В норме, как отмечалось выше, КНТ составляет 30-40%. Снижение КНТ, вследствие уменьшения в сыворотке крови железа и увеличения содержания трансферрина в сыворотке крови указывает на анемию, обусловленную дефицитом железа в организме и, наоборот, при значительном увеличении КНТ в сыворотке крови будет свидетельствовать о синдроме перегрузки железом в форме гемохроматоза, гемосидероза.

Оценка содержания трансферрина и расчет КНТ может производиться с использованием любого иммунохимического метода определения его концентрации с использованием моноспецифической

иммунной сыворотки против этого белка, содержащей антитела против трансферрина. Содержание трансферрина у женщин примерно на 10% выше, чем у мужчин. В третьем триместре даже при физиологически протекающей беременности содержание трансферрина в сыворотке крови у беременных может быть увеличено (И.Пельтек, 2004). С возрастом содержание трансферрина в сыворотке крови уменьшается (Г.Ж.Жарилкасынова, 2008). При воспалительных процессах трансферрин проявляется как белок острой фазы, его содержание при острофазном ответе на воспаление уменьшается.

Каковы показания к назначению анализа на содержание трансферрина? Это – скрининг гемохроматоза, дифференциальная диагностика анемии, опухоли, диагностика гипопротейнемии.

В таблице 7 приведены референтные значения трансферрина в возрастном аспекте.

Таблица 7.

Референтные значения трансферрина

Возраст	Содержание трансферрина в сыворотке, г/л
< 10 лет	2.00 – 3.60
10 – 60 лет	2.00 – 4.00
> 60 лет	1.80 – 3.50

Повышение уровня трансферрина обуславливают:

1. Дефицит железа (при этом повышение уровня трансферрина может предшествовать развитию анемии в течение нескольких дней или месяцев);
2. Прием эстрогенов и оральных контрацептивов.

Понижение уровня трансферрина обуславливают:

1. Хронические воспалительные процессы;
2. Гемохроматоз;
3. Цирроз печени;
4. Потери белка при ожогах, нефропатиях и гастроэнтеропатиях (синдром мальабсорбции);
5. Злокачественные опухоли;
6. Прием андрогенов и глюкокортикоидов;
7. Наследственная гипо- и или атрансферринемия;
8. Множественные гемотрансфузии (перегрузка организма железом);

9. Состояния, сопровождающиеся повышением онкотического давления (множественная миелома, гепатоцеллюлярные заболевания).

На основе трансферрина разработаны различные диагностические тест-системы для иммунохимического, иммунотурбидиметрического или иммуно-ферментного применения. В обычных иммунохимических методах анализа, основанных на принципе простой радиальной иммунодиффузии в агаре или иммунного ракетного иммуноэлектрофореза, производят измерение в первом случае диаметра кольца преципитации, образующегося в результате иммунодиффузии трансферрина в слое агарового геля с заплавленной в него специфической иммунной сывороткой, содержащей поликлональные антитела кролика или овцы против трансферрина человека, либо высоту образующейся ракеты после иммунного электрофореза. Поскольку между квадратом кольца преципитации или образующейся ракеты и содержанием трансферрина в подвергаемой анализу пробе существует прямая зависимость, то построение калибровочной кривой позволяет количественно определять содержание трансферрина в крови. В случае диагностических тест-систем, основанных на турбидиметрическом принципе анализа, определение белка производят по образующейся мутности раствора, которая получается в результате реакции антиген-антитело в растворе. В том случае, когда концентрация трансферрина весьма мала, например, в спинномозговой жидкости, возможно применение тест-систем для иммуноферментного анализа.

Как правило, иммунохимические методы анализа трансферрина в самых разных вариантах (в варианте простой иммунодиффузии, иммунного электрофореза, нефелометрии) обладают высокой чувствительностью и специфичностью, позволяют количественно определять белок в очень небольшой пробе сыворотки крови (обычно 2-5 мкл).

Определив иммунохимическим методом истинное содержание трансферрина в сыворотке крови, можно установить и общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС), учитывая, что 1 моль трансферрина в кровотоке может максимально связывать 2 моля элементного железа и, следовательно, 1 г трансферрина с молекулярной массой примерно 80 000 дальтон, может связывать 25

мкмоль железа. При этом расчет ОЖСС через определение концентрации трансферрина, в сравнении с химическим методом анализа этого показателя по методу Рамсэя, является более точным, т.к. не зависит от таких факторов как качество применяемого адсорбента – карбоната магния, рН насыщающего раствора, а самое главное, от наличия гемолиза в анализируемой сыворотке крови.

Среднее содержание трансферрина в сыворотке крови здоровых взрослых людей варьирует в достаточно узком диапазоне – 3.0-3.3 г/л, в отличие, например, от ферритина сыворотки, размах индивидуальных колебаний которого значительно шире. Концентрация трансферрина в сыворотке крови варьирует в зависимости от возраста, так наименьшая концентрация трансферрина в крови отмечается в период новорожденности, в детском возрасте концентрация этого белка превышает таковую у взрослых. В свою очередь, у взрослых содержание трансферрина также подвержено колебаниям в зависимости от физиологического состояния, например, при беременности количество этого белка в сыворотке крови возрастает. Для ЖДА характерно значительное увеличение содержания трансферрина в сыворотке крови, при этом повышение концентрации сывороточного трансферрина носит компенсаторный характер и направлено на более полное и быстрое поступление сывороточного железа в костный мозг, увеличение скорости обмена железа.

Технология определения трансферрина в сыворотке крови с использованием радиальной иммунодиффузии. В основу метода положен метод Манчини, основанный на измерении диаметра кольца преципитации, образующегося при внесении исследуемой сыворотки в лунки, вырезанные в слое агара, в котором предварительно диспергирована моноспецифическая иммунная сыворотка кролика против трансферрина человека. В стандартных условиях опыта квадрат диаметра кольца преципитации прямо пропорционален концентрации исследуемого трансферрина. Содержание трансферрина определяют относительно стандартного раствора трансферрина с известной его концентрацией.

Стеклянные предметные стекла покрывают равномерным слоем смеси агар-моноспецифическая иммунная сыворотка кролика против трансферрина человека. Для получения смеси 1% агара на 0.9%

растворе хлористого натрия смешивают при 50°C с иммунной сывороткой в соотношении 2.5 мл агара- 0.1 мл иммунной сыворотки.

В слое агара с иммунной сывороткой пробойником вырезают лунки, рассчитанные на 2 мкл каждая. В лунки вносят с помощью микропипетки по 2 мкл анализируемых сывороток и растворов трансферрина с известными концентрациями- 6 мг/мл, 4 мг/мл, 2 мг/мл, 1 мг/мл, 0.5 мг/мл, 0.25 мг/мл. Стеклянные пластинки с гелем инкубируют во влажной камере в течение 24 часов при $+4^{\circ}\text{C}$. По окончании инкубации пластинки накрывают влажной фильтровальной бумагой и высушивают в термостате при 37°C , после чего пластинки смачивают водой, снимают бумагу и пластинки окрашивают раствором амидочерного 10 В в течение 2 минут. После окраски пластинки отмывают водопроводной водой и высушивают. На окрашенных пластинках диаметры колец преципитации измеряют с помощью точной линейки. Концентрацию трансферрина определяют по калибровочной кривой, выражающей зависимость между уровнем трансферрина и квадратом диаметра кольца преципитации.

На полулогарифмической бумаге по оси абсцисс откладывают квадраты диаметров колец преципитации стандартного раствора трансферрина известных концентраций, а по оси ординат – известное количество трансферрина в мг/мл. Образовавшиеся точки соединяют прямой. Таким образом, строят графики для каждого флакона диагностикума для выявления железодефицитных состояний. Для определения уровня трансферрина в исследуемой сыворотке поступают следующим образом, по оси абсцисс откладывают квадрат диаметра кольца преципитации этой сыворотки, восстанавливают перпендикуляр до пересечения с кривой и точку пересечения проецируют на ось ординат. Полученное значение соответствует уровню трансферрина, выраженному в мг/мл.

Хронологически железодефицитное состояние развивается медленно, уровень общего трансферрина увеличивается постепенно, следовательно, информативная диагностическая значимость показателя общего трансферрина в диагностике ранних стадий в развитии железодефицитного состояния будет недостаточной. В этой связи важным информативным и чувствительным маркером как функционального костномозгового, так и запасного депонированного фондов

железа в организме может быть показателем изотрансферринового спектра в сыворотке крови.

Железосвязывающий белок сыворотки крови – трансферрин, имеющий в своем составе два специфических центра связывания железа, являясь основным специфическим переносчиком железа в организме, в кровотоке присутствует в виде нескольких полиморфных форм – в форме полностью насыщенного железом трансферрина-холодотрансферрина или диферритрансферрина, в форме частично насыщенного железом трансферрина – моноферритрансферрина и в форме ненасыщенного железом трансферрина- апотрансферрина. Данные молекулярные формы трансферрина различаются своей электрофоретической подвижностью в агарозном геле, зависящей от величин их изоэлектрических точек, которые, в свою очередь, зависят от общего заряда белка, определяемого количеством ионов железа, связываемых в двух железосвязывающих центрах трансферрина или же, наоборот, отсутствием этих ионов, в случае апотрансферрина. Кроме того, наличие одного или двух, или же отсутствие этих ионов в железосвязывающих центрах определяет различия в конформационной структуре трансферрина, а следовательно, и в антигенных детерминантах на поверхности белка. Как отмечено выше, трансферрин является чувствительным маркером статуса железа, его общая концентрация в сыворотке крови регулируется по принципу обратной связи общими запасами железа в организме, т.е. развитие состояния латентного дефицита железа в организме, преданемического железодефицитного состояния является фактором, стимулирующим синтез трансферрина в гепатоцитах, секрецию его в кровотоки и таким образом, увеличение его концентрации в сыворотке крови. В то же время на первой стадии развития железодефицитного состояния, так называемой прелатентной стадии дефицита железа снижается уровень железа в костном мозге, манифестирующее наступлением железодефицитного эритропоэза. В сыворотке крови развитие прелатентного дефицита железа манифестирует изменением спектра изотрансферринов, т.к. запасной фонд железа печени находится в пределах физиологической нормы. При этом изотрансферриновый спектр сыворотки крови смещается в сторону увеличения ненасыщенных и частично насыщенных железом молекулярных изоформ трансферрина, т.е. апотрансферрина и моноферритрансферрина. Снижение доли

диферриттрансферрина в общем пуле изотрансферринов сыворотки крови, обладающего наибольшим сродством, т.е. связывающей способностью со специфическими рецепторами для трансферрина на поверхности мембран развивающихся эритроидных клеток костного мозга определяет и усугубляет развитие латентного железодефицитного эритропоэза.

Технология анализа изотрансферринового спектра сыворотки крови

Как известно, трансферрин относится к белкам хромофорного типа, т.е. окрашенным белкам (Т.А.Салихов, 1994). Связывающиеся с белком феррионы обуславливают характерную розовую окраску комплекса железо-трансферрин, дающего, в свою очередь, определенный максимум поглощения в видимой области спектра, для трансферрина этот максимум поглощения существует при 465-470 нм. Это свойство используют для получения изоформ трансферрина с различной степенью насыщения их железом. Предварительно получают ненасыщенную изоформу трансферрина-апотрансферрин, полученный методами ионообменной и гельпроникающей хроматографии, переводят его в апоформу путем интенсивного диализа против 1 М раствора лимонной кислоты, затем против дистиллированной воды, многократно сменяемой. При этом железо, связанное с белком при кислом рН, отщепляется от него, а трансферрин, остается в апоформе. Такой бесцветный, неокрашенный раствор апотрансферрина лиофильно высушивают. Полностью насыщенный железом раствор трансферрина – диферриттрансферрин получают путем насыщения 1% раствора апотрансферрина раствором хлорного железа до экстинкции этого раствора в 0.567 при длине волны 465 нм в видимой области спектра поглощения, длине волны максимального поглощения окрашенного, т.е. насыщенного железом раствора трансферрина, что свидетельствует о полном максимальном насыщении данного раствора трансферрина железом.

Отметив световое поглощение $O.D$ 1%/1 см для диферриттрансферрина при 465 нм – 0.567 и тот же показатель, т.е. световое поглощение при 280 нм -14.02, рассчитывают $O.D$ 280/ $O.D$ 465-24.72. Данный показатель в соответствии с литературными данными (Т.А.Салихов, 1995) свидетельствует о высокой чистоте полученного трансферрина.

во-вторых, о его полном насыщении ионами железа. Такой раствор диферритрансферрина затем диализуют против дистиллированной воды, рН которой предварительно доводят до рН 8.0 0.5 М раствором гидроокиси натрия, т.к. диализ против обычной дистиллированной воды, имеющий кислый рН может вызвать диссоциацию комплекса железо – трансферрин.

Моноферриттрансферрин, т.е. частично насыщенный железом трансферрин получают путем половинного насыщения железом раствора апотрансферрина. Полученный таким образом, раствор моноферриттрансферрина также диализуют против дистиллированной воды, рН которого также подщелачивают до 8.0 раствором гидроокиси натрия.

Полученные таким образом изоформы трансферрина – апо-, диферри- и моноферриттрансферрин используют затем для получения соответствующих кроличьих антисывороток против этих изоформ трансферрина путем иммунизации кроликов-продуцентов данными молекулярными изоформами белка.

В дальнейшей работе используют антисыворотки с титром поликлональных антител в них 1:8 и 1:16, при этом титр антител в антисыворотках анализируют, как описано Оухтерлони, 1963. Полученные антисыворотки против различных молекулярных изоформ трансферрина затем перекрестно истощают, т.е. удаляют из них антитела, которые могли образоваться в процессе иммунного ответа кроликов-продуцентов на примеси других изоформ белка и получают рабочие моноспецифические антисыворотки, которые и используют далее в работе. Сам жидкофазный иммунопреципитационный метод определения различных изотрансферринов, различающихся степенью насыщения их железом в сыворотке крови осуществляют, используя принцип нефелометрии. Рабочую моноспецифическую иммунную сыворотку для выявления той или иной изоформы трансферрина готовят путем разбавления ее забуференным фосфатами физиологическим раствором рН 7.5 в соотношении 1:5. К стандартным разведениям маточного раствора той или иной изоформы трансферрина для построения калибровочной кривой добавляют равные объемы рабочей иммунной сыворотки, перемешивают и инкубируют в термостате при 37°C в течение 1 часа, после чего пробы – стандартные растворы той или иной изоформы трансферрина для калибровочной

кривой фотометрируют при длине волны 450 нм в кварцевой кювете (длина светового пути 1 см). В качестве раствора сравнения используют рабочую иммунную сыворотку, смешанную с физиологическим раствором, забуференным фосфатами рН 7.5. Исследуемые сыворотки крови анализируют по аналогичной схеме. Расчет содержания той или иной изоформы трансферрина в исследуемых сыворотках проводят по калибровочной кривой, построенной по стандартным разведениям той или иной изоформы трансферрина, откладывая по оси абсцисс содержание изотрансферрина в растворах, а по оси ординат — экстинкцию мутных растворов, образующихся после инкубации.

Данный метод показателен также и для осуществления мониторинга эффективности проводимого ферролечения, т.к. возврат изотрансферринового спектра к норме и процентное соотношение изотрансферринов, характерное для физиологической нормы, позволяют зафиксировать наступление нормального эритропоэза в организме, т.е. оценить положительный эффект проведенного лечения.

Не менее важным диагностическим маркером нарушений обмена железа является коэффициент насыщения трансферрина железом. При нормальном эритропоэзе у взрослого человека коэффициент насыщения трансферрина железом составляет в среднем 30-40%. Как и содержание самого трансферрина, коэффициент насыщения этого белка железом неодинаков в разные возрастные периоды жизни. Так, в неонатальный период коэффициент насыщения трансферрина железом в 2 раза выше, чем у взрослых. Для железодефицитного эритропоэза характерно снижение насыщения трансферрина железом, этот показатель, как правило, ниже 16%. Коэффициент насыщения трансферрина железом может быть рассчитан по формуле:

$$\text{КНТ (\%)} = \text{А} \times 100 / \text{Б} \times 1.37 \times 0.18,$$

где А — содержание сывороточного железа в мкмоль/л, Б — содержание сывороточного трансферрина в мг/100 мл.

Коэффициент насыщения трансферрина железом подвержен значительным биологическим вариациям, т.к. его установление прямо связано с определением содержания железа сыворотки, последнее же, в свою очередь, подвержено суточным, возрастным и другим колебаниям. Поэтому коэффициент насыщения трансферрина железом может рассматриваться в качестве диагностического показателя при диагностике дефицита железа только в том случае, если снижение его

сопровождается одновременным повышением концентрации трансферрина в сыворотке крови. Параллельное определение трансферрина сыворотки крови при этом позволяет дифференцировать диагноз в тех случаях, когда коэффициент насыщения трансферрина снижен, как это имеет место, например, при дефиците железа, сочетанного с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Тем не менее, коэффициент насыщения трансферрина железом самостоятельно может быть информативным критерием в дифференциальной диагностике, например, железодефицитной анемии, талассемии и сидеробластной анемии. Для этих трех патологий характерны гипохромия и микроцитоз, однако талассемия и сидеробластная анемия сопровождаются увеличением коэффициента насыщения трансферрина железом, в то время как при железодефицитной анемии этот показатель наоборот снижен.

Сывороточный ферритин. Следует отметить, что ферритин уже давно известен в экспериментальной практике как отличный маркер в методах цитологического и цитохимического исследования, когда необходимо идентифицировать место локализации тех или иных макромолекул или, например, вирусов. Использование ферритина в качестве метки в этих исследованиях обусловлено тем, что комплексы макромолекула – ферритин легко обнаруживаются при помощи электронной микроскопии, поскольку в молекуле ферритина имеется железосодержащее ядро, обладающее высокой электронной плотностью. Развитие и совершенствование аналитических методов в клинической биохимии позволило идентифицировать ферритин в кровотоке человека. Детальное изучение сывороточного ферритина всегда наталкивалось на ряд методологических трудностей, связанных, в первую очередь, со сложностью получения этого белка в препаративных количествах из-за низкой концентрации его в кровотоке. Тем не менее, об этом белке накоплена определенная информация. Известно, что сывороточный ферритин активно секретруется в кровоток. Как указывалось выше, были получены данные о том, что около 20% белковых субъединиц ферритина синтезируется на мембранносвязанных полисомах, что свойственно экскреторным белкам, предназначенным для использования вне клетки. Дополнительным подтверждением тезиса об активной секреции ферритина в кровоток является тот факт, что при перегрузке организма железом

при гемохроматозах содержание железа в ферритине незначительно. Показано также, что сывороточный ферритин, в отличие от клеточных ферритинов, гликозилирован, как и большинство сывороточных белков. Феномен гетерогенности характерен и для сывороточного ферритина, где он обусловлен наличием в молекулах этого белка различного количества остатков сиаловой кислоты, т.к. обработка ферритина сыворотки нейраминидазой, избирательно отщепляющей сиаловую кислоту, приводит к потере ферритином сыворотки полиморфизма, выявляемого при электрофорезе в полиакриламидном геле. Однако имеет ли какое-либо функциональное значение гетерогенность ферритина сыворотки не ясно. Если тканевые ферритины представляют собой комбинации двух типов субъединиц - Н- и L- субъединиц, то сывороточный ферритин образует субъединицы L- и G с молекулярной массой соответственно 19 000 и 23 000 дальтон. Субъединицы L- и G, входящие в состав сывороточного ферритина сходны, но не идентичны по иммунологическим параметрам. Предполагают, что гликозилирование G субъединицы сывороточного ферритина служит своего рода биологическим сигналом для секреции этого белка в кровотоки. Источником сывороточного ферритина у человека являются клетки ретикулоэндотелиальной системы. Показано, например, что у человека мононуклеарные клетки периферической крови (моноциты, Т- и В-лимфоциты) активно секретируют ферритин. Циркулирующий в кровотоке ферритин захватывается гепатоцитами, в мембранах которых для сывороточного ферритина существуют специфические рецепторы. Такой специфический рецептор для циркулирующего ферритина выделен также и из плаценты человека. Обращает на себя внимание то, что константа связывания сывороточного ферритина с рецептором, выделенным из мембран гепатоцитов и из мембран плаценты практически одинакова и в том и в другом случае и характеризуется величиной $K_d = 3 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$ и $K_d = 2.3 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ соответственно. Существование специфического рецептора для сывороточного ферритина также свидетельствует в пользу активной секреции этого белка в кровотоки. Биологическая функция сывороточного ферритина не ясна. Осуществление функции транспорта железа ферритином сыворотки из ретикулоэндотелиальной системы в гепатоциты, где есть для него рецепторы, представляется маловероятным, учитывая данные о низком содержании железа

в молекулах сывороточного ферритина. Тем не менее, количественные исследования сывороточного ферритина выявили его патофизиологическую значимость, как маркера статуса железа в организме вообще, запасного депонированного фонда железа, в частности, как маркера патологий в обмене железа. Это объясняется тем, что внутриклеточный синтез ферритина регулируется состоянием внутриклеточного лабильного пула железа, который, в свою очередь, зависит от поступления экзогенного пищевого или медикаментозного железа. Учитывая, что примерно 20% от общего количества новосинтезированного внутриклеточного ферритина активно секретруется в кровоток, ясно, что уровень ферритина в крови прямо отражает количество внутриклеточного запасного железа. Количественный корреляционный анализ показателей содержания ферритина в сыворотке крови и количества окрашиваемого внутриклеточного гемосидеринового железа на фоне дозированных кровопусканий у здоровых людей позволил установить, что содержанию ферритина в сыворотке крови в 1 мкг/л или 1 нг/мл соответствует примерно 8-10 мг запасного депонированного железа.

Существуют возрастные и половые различия в содержании сывороточного ферритина, концентрация ферритина в сыворотке крови у здоровых взрослых мужчин примерно в 3 раза выше, чем у здоровых взрослых женщин. Наибольшая концентрация ферритина в сыворотке крови в возрастном аспекте выявляется у новорожденных - 200-600 нг/мл, но затем прогрессивно снижается уже в первые 6 месяцев жизни и у взрослых людей уже колеблется в диапазоне 20-200 нг/мл (рис.4).

При этом индивидуальные значения в содержании ферритина в сыворотке крови мужчин и женщин могут значительно отличаться в зависимости от чувствительности применяемых для анализа этого белка методов. В лабораторной практике ферритин сыворотки определяют либо конкурентными методами – иммунорадиопробами с использованием меченных изотопной меткой антигенов, в качестве которых используется или печеночный или селезеночный ферритин, либо-неконкурентными методами- иммунорадиометрическими или иммуноферментными пробами с применением меченных антител. У здоровых людей концентрация сывороточного ферритина, как правило, не опускается ниже определенной границы, в среднем ниже 20

нг/мл. Сравнение между концентрацией ферритина в сыворотке крови и количеством железа в костном мозге, выявляемым гистохимическим методом, показывает почти полное отсутствие железа в биопсийных образцах костного мозга при концентрации сывороточного ферритина ниже 20 нг/мл, а при концентрациях сывороточного ферритина ниже 12 нг/мл - полное отсутствие железа в депо клеток. Данный показатель ферритина 12 нг/мл широко используется в настоящее время как дифференциальный показатель, разграничивающий норму и патологию в обмене железа в эпидемиологических исследованиях при определении частоты железодефицитных состояний в обследуемых популяциях.

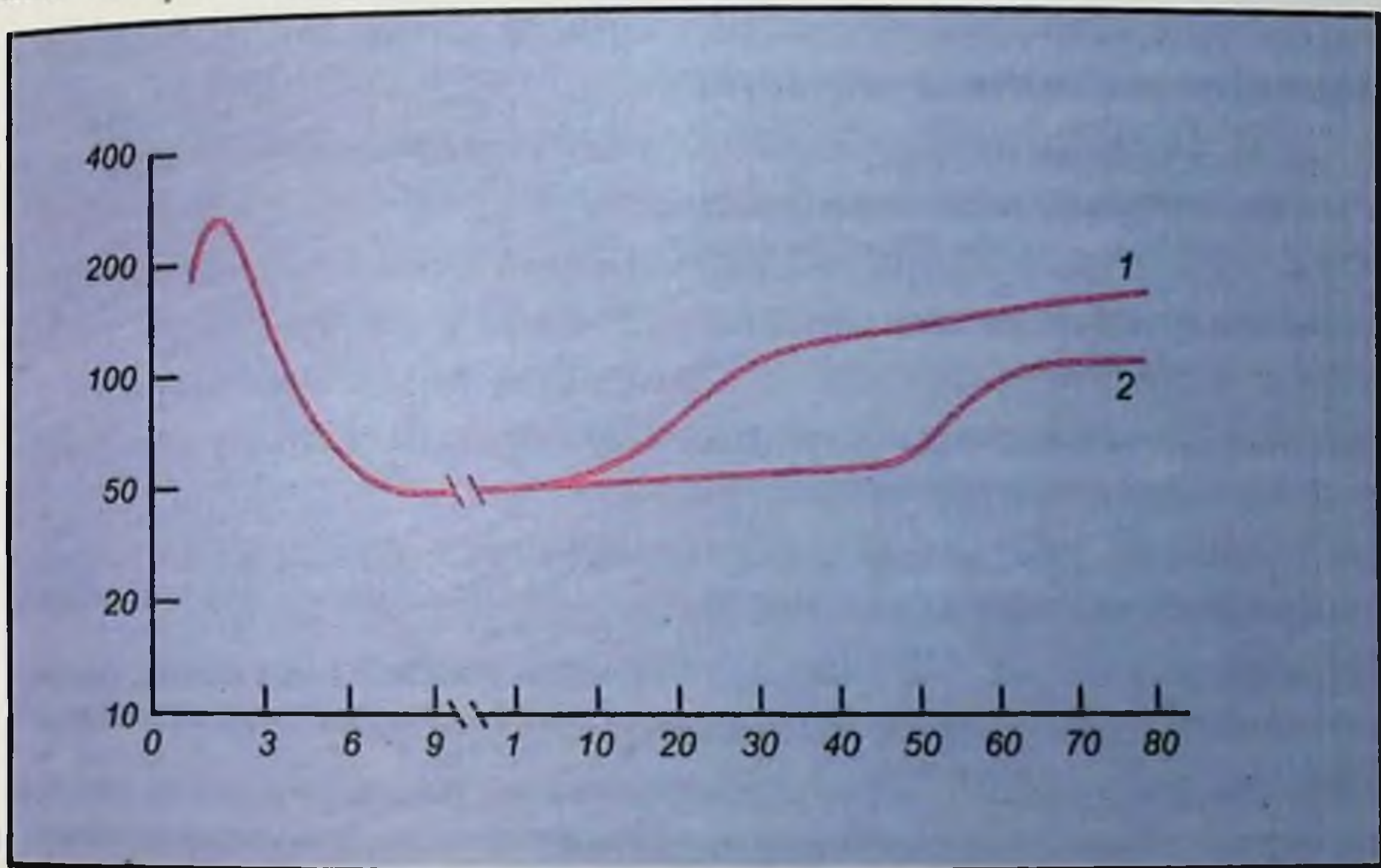


Рис. 4. Зависимость содержания ферритина в сыворотке крови от пола и возраста. По оси абсцисс - возраст в мес. (0-9), годах (1-80), по оси ординат - содержание ферритина в сыворотке крови в нг/мл. 1 - мужчины, 2 - женщины.

Уровень ферритина в сыворотке крови ниже 20 нг/мл однозначно указывает на имеющийся в организме дефицит железа, при содержании ферритина в сыворотке крови выше 60 нг/мл дефицит железа в организме маловероятен и полностью исключается при содержании ферритина в сыворотке крови выше 100 нг/мл (см. табл. 8).

Таблица 8.

Диагноз дефицита железа на основании градации уровня ферритина в сыворотке крови

Ферритин сыворотки крови, нг/мл	Диагноз дефицита железа	Пероральная антианемическая ферротерапия
< 20	Бесспорно	Показана
20 – 60	Возможен	Может быть показана
60 – 100	Редко	Очень редко
> 100	Исключается	Исключается

Как видно из данной таблицы, диагноз дефицита железа при уровне сывороточного ферритина выше 20 нг/мл не исключается. Это имеет место, когда дефицит железа маскируется инфекционно-воспалительными заболеваниями, заболеваниями печени или опухолями, при которых сниженное депо железа может сочетаться с нормальными или даже повышенными показателями сывороточного ферритина за счет некротических процессов в тканях. При таких состояниях для уточнения диагноза дефицита железа необходимо проведение дополнительных исследований статуса железа, например, анализа сывороточного трансферрина.

Неоценим показатель сывороточного ферритина в дифференциальной диагностике анемий, когда затруднена морфологическая дифференциация их. Например, талассемические синдромы, сопровождаются гипохромной микроцитарной анемией, что затрудняет морфологическую дифференцировку их от железодефицитной анемии и только анализ сывороточного ферритина дает четкое разграничение между железодефицитной анемией (содержание ферритина ниже 20 нг/мл) и талассемией (содержание ферритина более 500 нг/мл).

Сывороточный трансферриновый рецептор в комплексной диагностике дефицита железа. Метаболический цикл железа абсорбированного в клетках тонкого кишечника, либо мобилизованного из депо организма включает ряд обязательных физиологических и биохимических процессов-ассоциацию со специфическим транспортным белком – трансферрином, транспорт его в кровотоке в ткани-мишени, связывание комплекса железо-трансферрин (диферритрансферрина) со специфическими рецепторами для трансферрина на поверхности клеток, интернализация этого комплекса клеткой

путем эндоцитоза, высвобождение трансферринового железа из белка внутри клетки, включение его во внутриклеточный лабильный пул железа и использование его в синтезе железосодержащих металлопротеидов и выброс нативного апотрансферрина из клетки в кровяное русло. Одним из ключевых звеньев в метаболическом цикле железа является взаимодействие нагруженного железом трансферрина — диферритрансферрина с клетками организма, опосредованное специфическим рецептором. При этом количество трансферриновых рецепторов в клетках варьирует в зависимости от специализации ткани. В процессе функциональной эволюции тех или иных клеток тканей (например, в эритроцитах) или старения клеток количество рецепторов для трансферрина в мембранах этих клеток может значительно уменьшаться. Максимальное количество специфических рецепторов для диферритрансферрина обнаруживается в гемопозитической ткани, особенно, в эритроблестах и ретикулоцитах, а также в клеточных мембранах плацентарного трофобласта и гепатоцитах, т.е. в высокоспециализированных тканях, потребляющих большое количество железа для нужд синтеза многочисленных железосодержащих белков и ферментов. При активации эритропоэза на фоне кровопотери или вследствие гемолиза эритроцитов количество трансферриновых рецепторов в эритроидных клетках увеличивается. Флуктуации в содержании трансферриновых рецепторов в мембранах клеток имеют место не только в зависимости от типа тканей, но и при различных заболеваниях системы крови. Характерным является увеличение числа мембранных рецепторов для трансферрина в эритроидных клетках при железодефицитной анемии, что указывает на то, что функциональный внутриклеточный лабильный пул железа модулирует синтез этих рецепторов в клетках организма и таким образом, влияет на скорость поглощения железа из трансферрина.

Таким образом, биологическая роль трансферринового рецептора, как медиатора железа между его плазменным лабильным пулом и функциональным внутриклеточным, а также наличие прямой корреляционной зависимости между количеством этих рецепторов на поверхности клеток и состоянием функционального внутриклеточного фонда железа делают их важным диагностическим показателем статуса железа организма вообще и состоянием функционального фонда железа организма, в частности. Количество мембранных

трансферриновых рецепторов в биопсийных образцах костного мозга можно определить по количеству связываемого диферритрансферрина меченого радиоактивным изотопом железа, либо иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител против мембранного трансферринового рецептора. Однако данные методы не получили широкого применения в клинко-диагностической практике вследствие сложности и дороговизны и главное инвазивности самих методов.

Однако, 20 с лишним лет назад с развитием иммунологических методов исследования впервые был выявлен феномен циркуляции свободных трансферриновых рецепторов в кровотоке, что затем с успехом было использовано в диагностических целях, для определения состояния функционального костно мозгового фонда железа, для диагностики дефицита железа вообще и дифференциальной диагностики анемических состояний, в частности.

Содержание трансферриновых рецепторов в сыворотке крови здоровых взрослых мужчин и женщин колеблется в диапазоне 2.5-8.0 мг/л в зависимости от чувствительности применяемых методов. В клинко-лабораторной практике сывороточный трансферриновый рецептор определяют иммунорадиометрическими или иммуноферментными методами с применением изотопной или ферментной метки.

Хронобиологический принцип диагностики железодефицита

Выявление скрытого, латентного ДЖ часто очень затруднительно в связи с неспецифической картиной заболевания, широкой вариабельностью референтных показателей, отражающих состояние обмена железа, а именно показателей сывороточного железа (СЖ), общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС и ЛЖСС), коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ), ферритина сыворотки, что значительно снижает информативность вышеуказанных диагностических тестов при традиционном их использовании в диагностической практике для выявления латентного дефицита железа (Н.Г.Шевченко, 1999, Л.И.Дворецкий, 1997, Е.В.Жданова, 2002). В таблице 9 нами, например, даны показатели одного из основных критериев состояния обмена железа в организме – показателя СЖ, приводимые в литературе.

Таблица 9.

Показатели сывороточного железа в крови у здоровых людей

А в т о р ы	Концентрация сывороточного железа в мкмоль/л		
	Среднее значение и референтный интервал	Мужчины	Женщины
Н.Г.Шевченко, 1999 г.	7.0 – 27.0	9.0 – 29.0	7.0 – 27.0
В.С.Камышников, 2003 г.	12.5 – 30.4	21.5	14.3
В.В.Долгов, 1996 г.	8.9 – 31.2	—	—
В.Г.Михайлов и др., 2004 г.	18.2 ± 1.64	—	—
Л.И.Идельсон, 1981 г.	12.5 – 30.4	—	—
И.В.Смирнов и др., 1999 г.	17.0	3.0 – 32.0	3.0 – 32.0
П.А.Воробьев, 2001 г.	12.0 – 30.0	13.0 – 30.0	12.0 – 30.0
А.А.Бугланов и др., 2005 г.	14.6 – 37.5	24.1 ± 0.36	20.8 ± 0.35
А.А.Левина и др., 2001 г.	14.0 – 25.0	—	—

Как видно из приведенных в таблице 9 данных, средние показатели уровня СЖ, а также их референтные интервалы, как у мужчин, так и у женщин достаточно сильно разнятся, при том, что все эти показатели определены с использованием унифицированного метода Генри с использованием в качестве проявляющего цветореагента – батофенантролина. Очевидно, что в связи с большой вариабельностью показателей обмена железа, в том числе и СЖ, однократное его определение в течение суток часто не может служить диагностическим критерием при выявлении латентного ДЖ и, по-видимому, возможность индивидуального подхода к оценке показателей обмена железа во-многом реальна при анализе временной организации обмена этого гемопоэтического микроэлемента, с учетом принципов хронобиологии. Сывороточный пул железа, согласно современным представлениям, является интегральным показателем динамического баланса разнонаправленных процессов обмена железа в организме – абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте из пищи или медикаментов, поступления его в кровоток, утилизации и реутили-

зации железа для синтеза гемоглобина, железосодержащих белков и ферментов, экскреции (выделения) железа из организма. Изменения концентрации железа в сыворотке крови в течение суток зависят от циркадной периодичности этих процессов. Пул железа в сыворотке крови постоянно восполняется за счет поступления железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), где осуществляется деструкция стареющих эритроцитов, а высвобождающееся гемоглобиновое железо депонируется в ферритине, затем вновь мобилизуется из него и поступает в кровотоки. В кровотоке железо связывается с трансферрином и направляется в костный мозг для нужд эритропоэза. Частично сывороточный пул железа пополняется за счет железа, абсорбируемого из пищи в слизистой кишечника.

Основная часть утилизируемого и реутилизируемого железа в организме используется для нужд эритропоэза. В норме при физиологическом эритропоэзе 70% клеток эритрона развивается по нормальному пути и 30% - по терминальному, неэффективному пути. В течение суток содержание железа в сыворотке претерпевает существенные изменения. Наибольшая его концентрация в сыворотке наблюдается в утреннее и дневное время, когда наибольшее количество железа поступает в организм с пищей, и наименьшее количество железа используется для образования гемоглобина. В утреннее и дневное время синтетическая активность и митотическая активность эритроидных клеток в костном мозге, развивающихся по нормальному пути, невелика и концентрация СЖ – максимальная. В вечернее и ночное время поступление железа из кишечника в кровотоки минимально, а его использование в процессах образования гемоглобина значительно интенсифицировано в связи с активацией синтетических и митотических процессов в клетках эритроидного ряда, о чем свидетельствует повышение продукции эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови. Поэтому в вечернее и ночное время отмечается минимальная концентрация железа в сыворотке крови.

При развитии в организме железодефицита поддержание общего пула эритроцитов в кровотоке на нормальном уровне осуществляется за счет активации терминального пути эритропоэза, максимум которого соответствует дневному уровню. В силу этого максимальная продукция эритроцитов происходит в дневное время, а не в вечернее и ночное время, как это свойственно здоровым людям. Усиление

эритропоэза в дневное время при железодефиците обуславливает повышенную утилизацию железа развивающимися эритроидными клетками костного мозга для нужд гемоглобинообразования, вызывая тем самым снижение «дневного» сывороточного железа. В норме разница между показателями сывороточного железа в утреннее-дневное время и вечерне-ночное время составляет не менее 4.0 – 5.0 мкмоль/л. При железодефиците эта разница сокращается до 3 мкмоль/л и менее. Данный феномен используется в хронобиологическом методе диагностики железодефицита.

Хронобиологический подход позволяет исключить индивидуальную вариабельность показателей сывороточного железа, учитывать суточный ритм обмена железа, повысить точность диагностики железодефицитного гипомикроэлементоза.

Технологически хронобиологический способ диагностики железодефицитного гипомикроэлементоза осуществляется следующим образом. Проводят забор крови у обследуемого из локтевой вены в количестве 5 мл для анализа сывороточного железа в 9 часов утра, затем определяют содержание сывороточного железа. Повторное определение сывороточного железа у этого же обследуемого осуществляют в 21 час. Соотносят показатели сывороточного железа в утренней и вечерней пробах. Железодефицит диагностируют при разнице в показателях железа, определенных в утреннее и вечернее время, 3.0 мкмоль/л и менее.

В качестве примеров эффективности хронодиагностики дефицита железа приводим следующие наблюдения у юных спортсменов.

Наблюдение 1.

Пациент Х.А., 15 лет. При обследовании установлено, что уровень общего гемоглобина крови у него был 118.0 г/л, эритроцитов – 3.8×10^{12} /л, цветной показатель -0.86, концентрация сывороточного железа, определенная в 9 часов утра составляла 12.6 мкмоль/л, а в 21 час – 14.4 мкмоль/л. Разница в показателях сывороточного трансферринового железа утром и вечером была 1.8 мкмоль/л, т.е. меньше 3.0 мкмоль/л. Это позволило заподозрить у данного пациента железодефицит. Диагноз был подтвержден низким уровнем сывороточного ферритина (16.8 нг/мл), который был значительно ниже критического уровня (20.0 нг/мл). Данному пациенту был назначен ферропрепарат (в данном конкретном случае тардиферон) по 2 драже в день

на протяжении 1 месяца. После окончания курса терапии проведен повторный анализ сывороточного железа утром и вечером. Концентрация сывороточного железа утром составила 16.8 мкмоль/л, вечером - 12.3 мкмоль/л, разница - 4.5 мкмоль/л, что свидетельствует о нормализации обмена железа в организме. Подтверждающий анализ сывороточного ферритина показал его уровень - 33.18 нг/мл, что соответствует нормальным референтным значениям этого феррокинетического показателя.

Наблюдение 2.

Пациент И.Б., 17 лет. При обследовании установлено, что уровень общего гемоглобина крови у неё был 120.0 г/л, эритроцитов - $4.0 \times 10^{12}/л$, цветной показатель - 0.83, концентрация сывороточного железа, определенная в 9 часов утра составляла 13.1 мкмоль/л, а в 21 час - 15.0 мкмоль/л. Разница в показателях сывороточного трансферринового железа утром и вечером была 1.9 мкмоль/л, т.е. меньше 3.0 мкмоль/л. Это позволило предположить у данного пациента железодефицит. Диагноз был подтвержден низким уровнем сывороточного ферритина (17.7 нг/мл), который был ниже критического уровня (20.0 нг/мл). Данному пациенту был назначен ферропрепарат (в данном конкретном случае тардиферон) по 2 драже в день на протяжении 1 месяца. После окончания курса терапии проведен повторный анализ сывороточного железа утром и вечером. Концентрация сывороточного железа утром составила 24.9 мкмоль/л, вечером - 19.2 мкмоль/л, разница - 5.7 мкмоль/л, что свидетельствует о нормализации обмена железа в организме. Подтверждающий анализ сывороточного ферритина показал его уровень - 40.2 нг/мл, что соответствует нормальным референтным значениям этого феррокинетического показателя.

Наблюдение 3.

Пациент О.И., 17 лет. При обследовании уровень общего гемоглобина был 98.0 г/л, эритроцитов - $3.1 \times 10^{12}/л$, цветной показатель - 0.7. Концентрация сывороточного железа в 9 часов утра составила 8.64 мкмоль/л, в 21 час - 9.34 мкмоль/л, разница составила - 0.70 мкмоль/л, что указывает на железодефицитную анемию у данной пациентки. Исследование содержания сывороточного ферритина (7.88 нг/мл) подтвердило наличие у обследованной анемии. Больная в течение 2 месяцев получала лечение тардифероном по 1 драже в день. Уровень сывороточного железа после лечения утром составил - 19.4 мкмоль/л

л, вечером – 15.3 мкмоль/л, разница в показателях – 4.1 мкмоль/л, что свидетельствует о достижении терапевтического эффекта. Содержание сывороточного ферритина в крови составило к этому времени 30.70 нг/мл, что свидетельствует о наполнении депо железом.

Таким образом, предлагаемый способ хронодиагностики железодефицита позволяет повысить точность диагностики данного патологического состояния у спортсменов и может быть использован в практике медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-видимому, дефицит железа по общепринятому мнению специалистов, занимающихся данной проблемой, следует считать самой распространенной патологией в популяциях всех стран – индустриально развитых или развивающихся (речь может идти только о разной частоте этой патологии, во-многом определяемой условиями жизни, структурой питания, возможностями фортификации продуктов питания железом, другими нутриентами, способствующими лучшей усвояемости железа в желудочно-кишечном тракте). По данным многочисленных кооперативных эпидемиологических исследований, проведенных на огромном контингенте обследуемых лиц различного пола, возраста, при различных физиологических состояниях дефицит железа выявляется у 30% всех женщин, среди женщин фертильного возраста выявляемость железодефицитных состояний достигает до 60% от общей численности популяции. При таком физиологическом состоянии как беременность дефицит железа отмечается в 70-100% случаев, высока частота дефицита железа также у женщин в период лактации. У детей в возрасте 3-6 лет частота дефицита железа составляет 40-60%. Эпидемиологические обзоры по анализу железодефицитных состояний, проведенные среди лиц пожилого и старческого возраста также указывают на значительное нарастание частоты этой патологии у лиц с увеличением возраста. В последние годы к группе риска по развитию дефицита железа относят и активных доноров крови и её компонентов, особенно, с увеличением общего донорского стажа.

Хотя в практике случаи тяжелых клинических проявлений дефицита железа, прежде всего в форме железодефицитной анемии, редки, наличие различных симптомов дефицита железа, прежде всего повышенной утомляемости, снижение работоспособности значительно ухудшают качество жизни больных, а общество в целом и семьи больных, в частности, несут большие экономические потери, т.к. фармакоэкономическая составляющая лечения анемии высокая, учитывая стоимость антианемических ферропрепаратов и длительность самого лечения. Недооценка значения дефицита железа в сни-

жени качества жизни большого числа людей, приводит к тому, что значительная часть больных с дефицитом железа не выявляется, а выявленная не получает должного лечения. Много проблем создает в клинко-диагностической и терапевтической практике и состояние латентного дефицита железа, который как известно, протекает без анемии. Отсутствие должного внимания к такому состоянию, как правило, приводит к крайне негативным последствиям. Например, в такой группе риска как регулярные доноры крови и её компонентов, у которых однократная донация крови сразу обедняет организм примерно на 300 мг железа на фоне маргинального содержания железа в диетах и ограниченной абсорбции его в желудочно-кишечном тракте, развитие латентного дефицита железа при его детекции при обследовании доноров автоматически приводит к отводу от кроводачи, что, в свою очередь, негативно сказывается на объемах заготавливаемой донорской крови как ценнейшего биологического сырья.

В настоящее время достаточно хорошо разработаны диагностические, терапевтические аспекты проблемы дефицита железа. Существуют достаточно простые диагностические алгоритмы для раннего выявления дефицита железа, а патогенетическая заместительная терапия с использованием современных антианемических ферропрепаратов, как правило, оказывает скорый положительный эффект у больного. В то же время и в этой, казалось бы, хорошо разработанной проблеме имеются еще не до конца решенные как теоретические, так и практические задачи. Нет ясного ответа на вопрос о высокой частоте дефицита железа у женщин фертильного возраста и детей раннего возраста, какова природа ограниченной абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте, какова роль других эссенциальных микроэлементов в обмене железа в организме, оказывающих синергическое или же антагонистическое влияние на этот обмен, что является главным этиологически фактором дефицита железа в тех или иных группах риска, каково значение и необходимый объем лабораторных исследований в диагностике дефицита железа, есть ли необходимость в выделении возрастной нормы тех или иных показателей гематологического статуса, статуса железа в организме, хорошо ли, когда железа много в организме, каков оптимум железа, который аккумулируется в депо железа в разные хронобиологические периоды жизни (у детей раннего возраста, в подростковый, юношеский

период, у взрослых, в период старости). может ли беременность быть причиной последующего развития дефицита железа, как правильно выбрать препарат железа для быстрого купирования дефицита железа при огромном количестве таких препаратов на современном фармрынке.

Современное рассмотрение различных аспектов обмена железа (феррокинетики) на основании анализа современной научной литературы, а также личного опыта авторов легло в основу данной монографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атаниязова О.А. Экологические факторы и состояние здоровья матери и ребенка в Республике Каракалпакстан//Материалы международного семинара «Экологические факторы и здоровье матери и ребенка в регионе Аральского кризиса».-Нукус.-14-16 сентября 2000.-Ташкент.-2001.-С.15-20.
2. Бахрамов Б.С., Худайбергганов О.К., Бакирханов М.К. и др. Сравнительный анализ показателей железосвязывающей способности и трансферрина: действительные и регламентные значения//Проблемы гематологии и переливания крови.-2001.- № 1.-С. 30-33.
3. Бахрамов С.М., Калменов Г.Т., Турсунова Н.А., Бугланов А.А., Джуманиязова К.Р. Важнейшие формы анемий у подростков и юношей.-Ташкент.-2006.- 111 с.
4. Башкірова Л., Руденко А. Біологічна роль деяких есенційних макро- та мікроелементів (огляд) // Ліки України. – 2004.-№10.-С.59-65.
5. Белошевский В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных.В.-2000.-121 с.
6. Белошевский В.А., Минаков Э.В. Анемии.-Воронеж.-2003.-346 с.
7. Бугланов А.А., Маматхонов О.К. и др. Молекулярные аспекты феррокинетики //Журнал теоретич. и клинич.медицины.-2001.- № 2.-С. 44-48.
8. Булгаков А.В., Левина А.А., Алексанян М.Ж., Козинец Г.И. Современные аспекты донорства и метаболизм железа//Вестник Службы крови России.- Москва, 2013.-№ 2.-С.37-42.
9. Бульбан А.П. Оценка влияния биогеохимического окружения на элементный статус жителей Магаданской области//Микроэлементы в медицине.-2008.- т.10.-вып.1-2.-С.53-56.
10. Велданова М.В. Дефицит йода у человека//Микроэлементы в медицине.-2001.-т.2.-вып.1.-С.6-10.
11. Веревина М.Л., Русаков Н.В., Жукова Т.В., Груздева О.А. Оценка заболеваемости населения в зависимости от условий проживания//Гигиена и санитария.-2010.- № 3.-С.21-25.
12. Выдыборец С.В. Трансферрин: клиническое значение и лабораторная диагностика нарушений//Лаб.диагностика.-2000.- № 2.- С. 30-33.
13. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.Ньюдиамед. - 2001. – С. 36-94.

14. Воронцов И.М. Железо и смежные проблемы микронутриентного обеспечения в предконцепционной, антенатальной и постнатальной педиатрии. В кн. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. М., 2001.-С.36-59.
15. Горбачев А.Л., Скальный А.В. Особенности микроэлементного статуса пожилых и старых людей//Микроэлементы в медицине.-2009.- т.10.- вып.1.-С.17-26.
16. Гусьева С.А. Анемии, связанные с нарушением метаболизма железа // Укр. Журнал гематол. и трансфузиологии. – 2002. - № 2. – С. 52-60.
17. Дементьева И.И. Анемии: руководство.-Москва.:ГЭОТАР-Медиа. - 2013.- 304 с.
18. Диканбаева С.А. Железодефицитные анемии//Учебное пособие.- Алматы.-2000.-118 с.
19. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа//Vital Diagnostics.- Санкт-Петербург.- 2003.- 57 с.
20. Жарилкасынова Г.Ж. Возрастные аспекты обмена железа//Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана.-2008.-№ 1.- С.44-49.
21. Захарова И.И, Коровина Н.А. и др. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей. //Вопросы современной педиатрии. - 2002. - т.1. - №1.-С.46-49.
22. Ершова А.К. Этиология, патогенез и лечение железодефицитной анемии//Русский медицинский журнал.- Москва, 2011.-312.- С.790-792.
23. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Левина А.А., Коколина В.Ф., Коган А.Е. и др. Определение трансферриновых рецепторов в плазме крови – новый метод оценки эффективности ферротерапии у девочек-подростков с ювенильными маточными кровотечениями//Гинекология.-2002.- том 4.-№ 6.- С.1-8.
24. Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева Н.В., Мамукова Ю.И., Цыбульская М.М.Регуляция метаболизма железа//Педиатрия.-2006.-№ 6.-С.94-98.
25. Калменов Г.Т., Бугланов А.А.Трансферрин в системе белков плазмы крови, некоторые клинико-диагностические и фармацевтические аспекты //Инфекция, иммунитет и фармакология.-2009.- № 1.-С.15-19.
26. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник. Том II. Минск. – 2003. – С. 315.
27. Каримов Х.Я., Сулейманова Д.Н. Профилактика дефицита железа в Республике Узбекистан.-Ташкент.-2010.-101 С.

28. Козинiec Г.И., Левина А.А., Шмаров Д.А., Дягилева О.А., Левина Т.Н. и др. Железодефицит – реальная опасность // Русский мед.журнал. -2011.- 2003.-т.11.-С.1-10.
29. Колосова Н.Г., Баяндина Г.Н., Машукова Н.Г., Геппе Н.А. Обмен железа в организме и пути коррекции его нарушений//Трудный пациент.-2011.- № 8-9.-С.1-4.
30. Колошейнова Т.И., Ковалева Л.Г. Диагностика и лечение железодефицитной анемии // Пробл. гематол. и перелив. крови. – 2005. - № 1. – С. 37.
31. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.В., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. Москва. Изд-во КМК – 2000. – 537 с.
32. Лапин А. Растворимый рецептор трансферрина: новый параметр для определения статуса железа.-Вена.-2002.
33. Маликова Г.Б. Современные аспекты диагностики железодефицитных состояний//Мед.журн.Узбекистана.-2005.-№ 3.-С.30-35.
34. Мамукова Ю.И., Коган А. и др. Трансферриновые рецепторы и значение их определения при анемиях разной этиологии //Клиническая лабораторная диагностика. - 2002. - №10. - С.14.
35. Махмудова Д.С., Бакирханов К.Ф. Показатели сывороточного ферритина у доноров, длительно сдающих кровь // Журнал теоретической и клинической медицины.- Ташкент, 2004.- № 4. -С.65-67.
36. Махмудова Д.С., Бугланов А.А. Современные аспекты обмена железа у доноров крови//Вестник Службы крови России.- Москва, 2005.- № 4.- С.22-25.
37. Махмудова Д.С., Бугланов. А.А., Касымов Ш.К. Маркеры статуса железа у безвозмездных доноров крови в Службе крови Узбекистана //Проблемы гематологии и переливания крови.-Москва, 2006.- №1.- С.47-48.
38. Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепцидин:основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер//Вопросы диагностики в педиатрии. -2009.-№1.- С.18-23.
39. Мирахмедов А.К., Бугланов А.А., Убайдуллаева З.И., Полянская В.П., Мангуш Х.А., Рузиев Ю.С., Мадалиева Ж.К., Наджимитдинова М.А., Очиллов Ш.Д. Железо-физиологические, диагностические и фармакологические аспекты//Инфекция, Иммуниет и Фармакология.- Ташкент, 2013.-№ 1-2.-С.66-73.
40. Мирахмедов А.К., Рузиев Ю.С., Убайдуллаева З.И., Мирзабаева М.Н., Мангуш Х.А., Полянская В.П. Трансферрин в обмене железа и в диагностике нарушений этого обмена//Инфекция, Иммуниет и Фармакология.-Ташкент, 2012.-№ 1.-С.45-56.

41. Михайлов В.Г., Бабаджанова Ш.А. Лабораторные показатели и их клинико-диагностическое значение. Учебное пособие для студентов мед-ВУЗов.- Ташкент, 2004.- 38 с.
42. Назаров К.Д. Частота железодефицитных состояний в популяции детей дошкольного возраста в биогеохимической зоне южного Приаралья // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2003. - № 4. – С. 57-60.
43. Пельтек И. Динамика показателей железа у беременных//Новое в гематологии и трансфузиологии. Международный научно-практический рецензируемый сборник.-2004. Киев.- Вып. 1.- С. 103-109.
44. Петухов В.И., Быкова Е.В. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний//Гематол. и трансфузиол.-2003.-№ 2.-С.36-41.
45. Поспелова Т.Н., Чорняя С.М., Корастелева Н.В. Проблема дефицита железа у доноров на современном этапе//Проблемы гематологии и переливания крови.- Москва, 2005.-№ 1.- С.51.
46. Постникова С.Л., Малышева Н.В., Касатова Т.Б. Клинические рекомендации по коррекции железодефицита у различных групп пациентов// Русский медицинский журнал.- Москва, 2010.-№30.-С.1843-1845.
47. Расулов С.К., Маматхонов О.А., Маликова Г.Б. Гомеостаз железа в организме на уровне абсорбции, транспорта и депонирования//Вестник врача общей практики.-2004.-№ 2.-С. 71-77.
48. Реймов Р.Р. Экологические проблемы Приаралья и Аральского моря// Материалы международного семинара «Экологические факторы и здоровье матери и ребенка в регионе Аральского кризиса».-Нукус.- сентябрь 2000.-Ташкент.-2001.- С.27-32.
49. Романова Е.А., Еременко Л.Л., Левина А.А., Цыбульская М.М., Зарецкая Ю.М. Показатели обмена железа у доноров компонентов крови // Проблемы гематологии и переливания крови.- Москва, 1999.- № 2.- С.34-38.
50. Рузиев Ю.С., Мирахмедов А.К., Бугланов А.А. Молекулярные аспекты обмена эссенциального биометалла железа в организме//Пробл.биол.и мед.-2011.-№ 3.- С.120-123.
51. Салихов Т.А. Трансферрины в метаболизме железа // Химия природных соединений.- Ташкент, 1994.- № 2.- С.139-151.
52. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и классификация//Микроэлементы в медицине.- 2000.-№ 1.-С.2-8.
53. Смирнов И.В., Кольцова Г.Н., Гладун В.В., Левина А.А. Референтный метод определения железа в сыворотке крови//Проблемы гематологии и переливания крови.- Москва, 1999.-№ 1.- С.50-53.

54. Сулейманова Д.Н., Бабаджанова Ш.А. Профилактика и лечение железодефицитных состояний.-Методические рекомендации.-Ташкент.-2000.
55. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Кочарян А.А. Железодефицитная анемия: актуальная проблема, адекватное лечение//Гинекология.- Москва, 2006.-т.8.-№5.-С.1-7.
56. Цветкова О.А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии//Русский медицинский журнал.- Москва, 2009.-№5.- С.387-390.
57. Чорняя С.М., Поспелова Т.И. Проблема дефицита железа у доноров крови//Гематол. и трансфузиол.-2006.- №1.-С.87.
58. Шевченко Н.Г. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа//Клиническая лабораторная диагностика.- Москва, 1997.- № 4.- С.25-32.
59. Шеффер Р.М., Гаше К., Хук Р., Крафт А. Железное письмо:рекомендации по лечению железодефицитной анемии//Гематол. и трансфузиол.- 2004.- т.49.-№ 4.-С.40-48.
60. ACC/SCN Forth report on the world nutrition situation. Geneva: Administrative Committee on Coordination: Subcommittee on Nutrition (ACC/ASC) in Collaboration with IFPRI; 2000.
61. Aisen P. Current Concepts in Iron metabolism//Clinical haematology.- 2004.- vol.11.-pp.241-257.
62. Andrews N.C. Iron metabolism and absorption // Rev. Clin. Exp. Hematol. – 2000.-v. 4. -p. 283-301.
63. Bomfeld A.B., Munro H.N. Transferrin and its reseptor. Their roles in cell function // Hepatology.-2005.- v.5.- p.870-875.
64. Cadet E., Gadenne M., Capront D., Rochette J. Donnes resentes sur metabolisme du fer:un etat de transition// la revue de medicine interne.- Paris.- 2005.-vol.26.-pp.315-324.
65. Munro N., Linder M.C. Ferritin:structure and role in iron metabolism// Physiol. Rev.-1988.-v.58.-p.318-387.
66. Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна инг докторлик диссертацияси автореферати: “Доимий плазмадонорларда донорликнинг асосий параметрларига боғлиқ биокимёвий кўрсаткичлар”. 14.00.29 – Гематология ва трансфузиология (тиббиёт фанлари). Тошкент - 2016 й.
67. Бахрамов С.М., Махмудова Д.С., Убайдуллаева З.И., Шорахмедов Ш.К. Микроэлементы и болезни крови. Ташкент, 2017, 77 с.
68. Ubaydullaeva Z.I. Comparative Analysis of Hematological and Biochemical Parameters in the Primary and Regular Male and Female Plasma Donors Within the System of the Blood Service in the Republic of Uzbekistan. World Healthcare Providers. Multidisciplinary medical journal. Vol.6., No.3., June 2015, pp.57-61.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Глава I. Биохимическая и клиническая роль железа в организме	5
Глава II. Железодефицитная анемия	12
Глава III. Дефицит железа в группах риска	22
Глава IV. Общая схема обмена железа в организме	45
Глава V. Современные инновационные технологии лечения железодефицитной анемии на основе использования антианемических препаратов нового поколения	65
Глава VI. Рациональная диагностика дефицита железа	70
Заключение.....	100
Литература	103

Издательство ООО "Mehridaryo"
Лицензия №АІ 180 от 08.12.2010 г.

Редактор, технический редактор: Ходжаева М.И.

Подписано в печать 16.01.2018 г.
Формат 60×84¹/₁₆. Печать офсетная. Объем в усл.печ.л. 6,75.
Заказ №23. Тираж 500. Договор №1 от 15.01.2018 г.

Отпечатано в типографии СП "Groteks".
Адрес: г. Ташкент, ул. Навои, 30.



9789943351523