

ГЕМАТОЛОГИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.155.194-079.4

Левина А.А.¹, Мещерякова Л.М.², Цыбульская М.М.¹, Соколова Т.В.¹

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ

¹Амбулаторный центр ГБУЗ «Городская поликлиника № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125167, г. Москва; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 127165, г. Москва

В статье представлены данные литературы последних лет о регуляции метаболизма железа и возможности использования показателей обмена железа для дифференциальной диагностики анемий. Кратко описаны собственные результаты по определению белков: двухвалентного транспортера металлов и ферропортина при железодефицитной анемии, анемии хронических воспалительных заболеваний и аутоиммунной гемолитической анемии. Показано значение определения этих белков для более глубокого понимания патогенеза.

Ключевые слова: анемия; диагностика; патогенез.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(12): 26–30.

Levina A.A.¹, Mesheryakova L.M.², Tsibulskaya M.M.¹, Sokolova T.V.¹

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF ANEMIA

¹The out-patient center "The municipal polyclinic № 62" of the Moscow health department, 125167 Moscow, Russia; ²The hematological research center of Minzdrav of Russia, 127165 Moscow, Russia

The article presents analysis of the publications' data of the recent years concerning regulation of iron metabolism and possibilities of application of indicators of iron metabolism in differential diagnostic of anemia. The original results of protein detection are described concerning bivalent transporter of metals and ferroportine under iron-deficiency anemia, anemia of chronic inflammatory diseases and autoimmune hemolytic anemia. The significance of these proteins in more profound comprehension of pathogenesis is demonstrated.

Keywords: anemia; diagnostic; pathogenesis

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (12): 26–30. (in Russ.)*

Дифференциальная диагностика анемий – актуальная проблема гематологии и терапии. Наиболее распространенными являются анемии, вызываемые дефицитом железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, а также анемии хронических заболеваний или анемии воспаления. Клинические и морфологические проявления, принципы диагностики и лечения указанных видов анемий хорошо известны. Однако именно у этих категорий больных встречается наибольшее число диагностических и тактических ошибок. Поэтому разработка и внедрение современных информативных методов для надежной дифференциальной диагностики анемий актуальны для клинической практики.

Анемия – гематологический синдром, проявляющийся снижением концентрации Hb в единице объема крови, нередко сопровождающийся уменьшением числа эритроцитов, что приводит к нарушению снабжения тканей кислородом (гипоксии) [2]. В свою очередь синдром железодефицитной анемии (ЖДА) характеризуется ослаблением эритропоэза из-за дефицита железа вследствие несоответствия между поступлением и потреблением железа, снижением наполнения гемоглобина железом с последующим уменьшением содержания Hb в эритроците. Одним из важнейших показателей анемии является индекс содержания гемоглобина в одном эритроците, в зависимости от его уровня различают нормохромные, гипохромные и гиперхромные анемии [1].

Одной из наиболее распространенных причин анемии является дефицит железа. Поскольку он всегда вторичен, для

понимания истинных причин требуется подробный клинический и лабораторный анализ состояния пациента.

В связи с тем что для правильного лечения необходимо точное знание диагноза, требуются четкие критерии для дифференциальной диагностики ЖДА и анемии хронических воспалительных заболеваний (АХВЗ). Клинические симптомы при ЖДА и АХВЗ часто очень сходны, более того, анемия при инфекционно-вирусных заболеваниях (ИВЗ) в ряде случаев сопровождается дефицитом железа. Несмотря на большие успехи в диагностике анемий, основанной на морфологических и инструментальных данных, для изучения анемии необходимо знание основных закономерностей метаболизма железа, поскольку анемия и обмен железа непосредственно связаны.

У взрослого человека в среднем содержится около 4 г железа, в основном в гемоглобине эритроцитов – 2,5 г, в запасах (ткани и паренхиматозные органы) – 1 г, миоглобине и дыхательных ферментах – около 300 мг [1]. Основная масса железа пищи представлена в закислой (трехвалентной) форме. В сильно кислой среде закись железа растворима, в двенадцатиперстной и тощей кишке происходит максимальное всасывание трехвалентного железа, которое находится в виде хелатов – аскорбатов, цитратов и др. [2]. Наиболее эффективно всасывается железо гема из мяса.

Железо – убиквитарный и необходимый всему живому элемент является основным компонентом синтеза Hb и миоглобина, поддерживает прооксидантно-антиоксидантный баланс, катализирует процессы транспорта электронов и др. [3]. Ферропротеины и железосодержащие ферменты обеспечивают нормальный цитолиз и полноценное функционирование иммунной системы: фагоцитоз, пролиферацию Т-лимфоцитов, активность естественных киллеров (NK-

Для корреспонденции: Мещерякова Людмила Михайловна, ludmilagem@mail.ru

For correspondence: Mesheryakova L.M., ludmilagem@mail.ru

клеток), бактерицидную способность сыворотки, синтез секреторного IgA, комплемента, лизоцима, ряда цитокинов и пр. В связи с этим гомеостаз железа крайне важен для всего метаболизма организма человека [4]. В норме гомеостаз железа осуществляется целым рядом белков и является уникальным процессом, демонстрирующим, как природа защищает жизненно важные объекты.

Основными железосвязывающими белками организма являются ферритин (гемосидерин), трансферрин и лактоферрин. В течение многих лет считалось, что изучение взаимосвязи этих белков с клетками и органами даст возможность раскрыть механизм регуляции гомеостаза железа и ответить на вопросы, вызываемые как дефицитом, так и перегрузкой железом. Однако эти белки имеют очень четкие, но ограниченные функции. И только в последние годы, благодаря интенсивному развитию генно-инженерной технологии, в частности трансгенных линий мышей, мир приблизился к пониманию вопроса о регуляции постоянного баланса железа [5].

В последнее десятилетие была выяснена роль целого ряда белков, принимающих участие в метаболизме железа. Значение таких белков, как ферритины (сывороточный и эритроцитарный), трансферрин, лактоферрин, трансферриновый рецептор (ТфР), известно уже в течение нескольких десятилетий. Сывороточный ферритин (СФ) является главным депо железа в организме, считается основным маркером запасного фонда железа и степени активности системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Низкий уровень СФ – специфичный индикатор истощения запасов железа и железодефицитного состояния, но повышенная концентрация СФ может свидетельствовать и о повышенной активности СМФ, и о процессе воспаления. Эритроцитарный ферритин (ЭФ) отражает эффективность эритропоэза, причем он содержится в основном в клетках-предшественниках, в зрелых эритроцитах его концентрация крайне мала, и повышение его уровня указывает на неэффективный эритропоэз [6]. Трансферрин является основным железо-транспортным белком, он доставляет железо к ТфР, находящемуся на клетках. Уровень синтеза ТфР отражает активность пролиферативных процессов в организме. Довольно долгое время считалось, что основными регуляторами этого процесса являются белки IRP (железорегуляторный белок) и IRE (железорегуляторный элемент) [7]. Установлено, что при низкой концентрации железа в клетке происходит образование комплекса IRP-IRE, в результате чего увеличивается синтез ТфР, а при высоком уровне железа комплекс не образуется и синтез ТфР блокируется. Определенное время считалось, что уровень ТфР может лечь в основу дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ, поскольку при ЖДА значения ТфР повышаются, а при АХВЗ остаются в пределах нормы или снижены. Однако постепенно выяснилось, что при ряде анемий, относящихся к АХВЗ, но связанных с усиленной пролиферацией, тоже наблюдаются повышенные значения ТфР.

Определено также значение целого ряда белков, ответственных за всасывание железа в кишечнике и регуляцию его гомеостаза в организме. В первую очередь к этим белкам относятся гепсидин, ферропортин (Фрт), двухвалентный транспортер металлов (ДМТ-1), фактор, индуцированный гипоксией (HIF), гемоувелин, гепестин, дуоденальный цитохром В (Dcyt В) и др. [8].

Основное железо, необходимое организму, поступает при рециркулировании его из стареющих эритроцитов. Этот процесс осуществляется Фрт, гемовой оксидазой и ДМТ-1, а регулируется HFE (ген гемохроматоза, кодирующий мембранный белок), IRP, IRE в первую очередь гепсидином [9].

В то же время большое значение для гомеостаза железа имеет процесс всасывания его в тонкой кишке, несмотря на то что в нем участвует очень незначительное количество железа. Всасывание железа происходит в клетках эпителиального слоя дуоденального отдела кишечника – в энтероцитах, которые являются высокоспециализированными клетками, координирующими абсорбцию и транспорт железа ворсин-

ками. Поддержание баланса железа связано с жизненным циклом энтероцита [10], начинающегося с родоначальных молодых клеток, находящихся в крипте и преобразующихся в зрелые энтероциты на кончиках ворсинок. В энтероцитах происходит синтез новых, необходимых организму, белков, ответственных за абсорбцию, хранение и транспорт пищевого железа. Регуляция абсорбции железа происходит в двух слоях мембраны внутреннего эпителия на апикальной и базолатеральной мембранах. Апикальная мембрана специализирована для транспорта гема и двухвалентного железа (Fe^{2+}), а базолатеральная служит местом перехода железа в кровотоки для дальнейшего его использования организмом. Железосвязывающие белки продуцируются энтероцитами в соответствии с запросами организма. Продолжительностью жизни энтероцита 3–4 дня. Энтероцит получает сигналы от различных тканей организма, увеличивая его абсорбцию, когда запасы железа снижаются ниже критического уровня, пока не произойдет насыщения железом; после этого происходит восстановление внутреннего эпителия и абсорбция железа снижается. На основании многочисленных экспериментов в последние годы доказано, что универсальным отрицательным регулятором метаболизма железа является антибактериальный пептид гепсидин [9]: он оказывает блокирующее действие на любой транспорт железа из разных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др.

Железо, поступающее с пищей, находится в окисленной (трехвалентной) форме – Fe^{3+} . Под действием DcytВ, являющегося ферроредуктазой, железо восстанавливается, затем соединяется с ДМТ-1 и происходит транзит Fe^{2+} к базолатеральной поверхности клетки. Захват железа ДМТ-1 осуществляется в соответствии с уровнем лабильного пула железа [10]. По мере созревания и дифференциации энтероцита, которая идет вдоль градиента крипта–ворсинка, разворачивается экспрессия вначале криптоспецифических, а затем энтероцитспецифических белков, ответственных за интенсивность захвата и доставку железа в кровотоки. Синтез этих белков зависит от запасов железа лабильного пула. Механизмами, улавливающими уровень железа, являются белки IRP и IRE [8].

В соответствии с современными представлениями высокий лабильный пул железа вызывает повышенную экспрессию гена гепсидина, что подавляет синтез ДМТ-1, уменьшая степень абсорбции железа клетками крипты, в то же время известно, что железный стимул увеличивает синтез ДМТ-1, который необходим для связывания свободного железа. Можно предположить, что в организме идет борьба между этими процессами за приоритетность в зависимости от потребностей [11]. Следующим важным звеном, ответственным за ограничение абсорбции железа в кишечнике, является HFE [12], который связывает ТфР с высокой аффинностью, близкой к трансферрину, тем самым блокируя соединение трансферрина с ТфР, что соответственно препятствует возможности доставки железа тканям. По мере созревания энтероцита железо перемещается к базолатеральной поверхности клетки, где ДМТ-1 передает железо на Фрт. Уровень Фрт зависит от концентрации белков IRP-IRE и гепсидина. Железо, связанное с Фрт, окисляется гепестинем в Fe^{3+} , поскольку с трансферрином может соединиться лишь окисленное железо. После присоединения к трансферрину железо выходит в кровотоки и доставляется к ТфР, находящимся на клетках. Фрт [13] является цитоплазматическим экспортером железа, ответственным за вход железа в плазму, регулируя его абсорбцию и рециркулирование. Фрт присутствует во всех железозэкпортирующих тканях, включая плаценту, макрофаги, гепатоциты, дуоденальный отдел кишечника. Экспрессия Фрт наблюдается в ответ на увеличение содержания железа и воспалительный стимул. Регуляция Фрт происходит несколькими путями, включая транскрипционную (в дуоденальной ткани и макрофагах), трансляционную (осуществляемую системой белков IRP/IRE) и посттрансляционную (под действием гепсидина). Установлено, что при низком содержании

железа в лабильном пуле и соответственно низким уровне гепсидина, Фрт выводит железо в кровоток, а при большом количестве железа и гепсидина Фрт поглощается гепсидином и деградирует. К настоящему времени известны мутации в гене ФРТ, которые приводят к возникновению гемохроматоза IV типа, известного как ферропортиновая болезнь, при которой железо аккумулируется в ретикулоэндотелиальных макрофагах.

Как уже говорилось выше, в настоящее время считается доказанным, что основным отрицательным регулятором метаболизма железа является гепсидин, который ответствен и за захват железа в кишечнике, и за выход его из деградирующих эритроцитов и макрофагов [9]. Установлено, что гепсидин синтезируется в печени и является 25-аминокислотным пептидом, богатым цистеином с четырьмя дисульфидными мостиками. Отличительной чертой молекулы гепсидина является присутствие дисульфидных связей между двумя соседними цистеинами, что объясняет его высокую химическую реактивность [14].

При изучении метаболизма железа при анемиях различной этиологии важное место занимает тканевый белок, играющий ключевую роль в клеточном ответе на гипоксию – HIF (гипоксией индуцированный фактор) [15]. Этот белок контролирует экспрессию гена эритропоэтина, тем самым учащаясь в метаболизме железа, поскольку при его воздействии происходит увеличение эритропоэтина и эритропоэтической активности. Эритропоэтин является гормоном [15], ответственным за дифференцировку и образование эритроцитов из клеток-предшественников эритропоэза. При нормальных физиологических условиях в ответ на снижение содержания гемоглобина уровень эритропоэтина резко повышается.

Зависимость от нарушений регуляторных белков метаболизма железа наблюдается практически при всех видах дефицитных анемий (и железodefицитных, и V_{12} -дефицитных, и фолатдефицитных), однако этиологические причины у разных анемий резко различаются. Для ЖДА прежде всего характерен дефицит железа, который может иметь различные причины: повышенная потребность в железе при беременности, лактации и др.; алиментарный дефицит железа из-за неадекватного или несбалансированного питания; снижение абсорбции и утилизации в желудочно-кишечном тракте; дисбактериоз; кровотечения и др.

В то же время анемический синдром очень часто возникает и при инфекционно-воспалительных и вирусных заболеваниях. Данный вид анемий относят к АХВЗ [16].

Воспаление – это комплексный местный или общий патологический процесс, и анемия, его сопровождающая, по ряду параметров четко отличается от ЖДА, несмотря на близкие морфологические показатели (значения Hb, Ht, эритроцитарные индексы). Прежде всего это относится к уровню таких показателей метаболизма железа, как ферритин сыворотки и гепсидин: при ЖДА они снижены, при АХВЗ в норме или повышены. Более того, в последние годы стали считать, что причиной анемий при АХВЗ является повышенный уровень гепсидина, который препятствует прохождению железа в кровоток для соединения с ТфР и дальнейшего синтеза Hb [17]. При ЖДА в большинстве случаев повышен уровень ТфР, а при АХВЗ – в норме, за исключением тех случаев, когда наблюдается усиленная пролиферация клеток [18]. Уровень сывороточного железа при ЖДА всегда снижен, а значения общей связывающей способности сыворотки повышены, при АХВЗ эти показатели почти всегда в норме. Вероятно, что и сами ИВЗ могут вносить значительный вклад в развитие дефицита железа, поскольку у пациентов с анемией на фоне хронических или часто повторяющихся воспалительных заболеваний обнаруживают нарушения реутилизации железа в клетках СМФ. Встраиваясь в макрофаги, железо становится малодоступным не только для эритроидных предшественников, но и для различных патогенов, которые нуждаются в железе для своей жизнедеятельности. С другой стороны, такое поведение макрофагов и «утаивание» ими железа может

быть защитной и даже благоприятной реакцией, позволяющей ослабить инфекцию, относительно недорогой платой, которой является легкая анемия. В то же время это делает железо менее доступным для клеток-предшественников, что приводит к развитию функционального дефицита железа. В дополнение к этому частые хронические ИВЗ и антибактериальные препараты, используемые для лечения их, нарушают естественный биоценоз кишечника, что тормозит абсорбцию железа, усугубляя тем самым его дефицит.

Следующей группой очень важных дефицитных анемий являются V_{12} - и фолатдефицитные анемии [18].

Витамин V_{12} и фолаты являются компонентами, необходимыми для нормального метаболизма в организме (синтез ДНК, обмен жирных кислот и др.). Дефицит этих витаминов вызывает нарушение функции быстро пролиферирующих клеток, мегалобластную анемию, неврологические и neuropsychические изменения. Витамин V_{12} синтезируется микроорганизмами и поступает в организм человека в основном с мясной пищей. За всасывание витамина V_{12} ответствен внутривитаминный фактор в пищеварительном тракте, открытый Каслом в 1930 г., им является термолабильный, щелочустойчивый гликопротеин. При его дефиците или отсутствии возникает пернициозная анемия. Витамин V_{12} и фолиевая кислота принимают участие в реакции переноса метильных и формильных групп на гомоцистеин и другие соединения, в синтезе метионинсинтетазы, которая является одним из звеньев в каскаде реакций, ответственных за проведение нервных импульсов, а также в реакциях мутазного типа по превращению метилмеланила-КоА в сукцинил-КоА, в ключевой стадии различных метаболических и синтетических процессов. Витамин V_{12} и фолаты участвуют в нормальном эритробластическом кроветворении путем образования из уридин-монофосфата тимидин-монофосфата. Крайне важна роль витамина V_{12} в обмене жирных кислот, в результате чего образуется янтарная кислота из метилмалоновой кислоты, а при дефиците витамина V_{12} накапливается метилмалоновая кислота, являющаяся токсичной для нервной ткани и вызывающая демиелинизацию нервных волокон и развитие фуникулярного миелоза. При развитии дефицита витамина V_{12} и фолатов наблюдаются нарушения в созревании эритробластов, в развитии тромбоцитарного и лейкоцитарного рядов, а также в образовании эпителия желудочно-кишечного тракта. Дефицит фолиевой кислоты приводит к накоплению гомоцистеина [19], токсичной промежуточной формы обмена метионина, что может вызывать изменения в свертывающей системе крови и окислительно-восстановительных реакциях, приводящих к сердечно-сосудистым нарушениям.

В организме человека содержится от 3 до 5 мг витамина V_{12} , и этого количества достаточно на 3–5 лет в случае прекращения обеспечения им. Запасы фолиевой кислоты в организме составляют 12–15 мг, этих запасов хватает лишь на несколько месяцев в случае отрицательного баланса фолатов.

При V_{12} - и фолатдефицитных анемиях уровни сывороточного железа и СФ в большинстве случаев повышены, а при истинных ЖДА резко увеличены значения витамина V_{12} и реже – фолиевой кислоты, которые нормализуются после адекватной терапии. Особенно следует обратить внимание на значительное повышение эритроцитарного ферритина при V_{12} -зависимой анемии, что объясняется неэффективным эритропоэзом. Однако довольно часто наблюдаются случаи сочетанного дефицита железа и витамина V_{12} или/и фолиевой кислоты [20].

Особое место среди анемий занимают гемолитические анемии (аутоиммунная гемолитическая анемия – АИГА, β -талассемия, наследственный сфероцитоз и др.).

АИГА характеризуется аутосенсбилизацией эритроцитов иммуноглобулинами, что вызывает их преждевременное разрушение (гемолиз) [21]. При контроле за состоянием больного необходимо определение уровня иммуноглобулинов, покрывающих эритроциты. При АИГА наблюдаются нарушения иммунного ответа, осуществляемого совокупностью взаимос-

Показатели регуляторных белков при анемиях различной этиологии

Группа больных	СЖ, мкг/л	СФ, мкг/л	ГП, пг/мл	ДМТ-1, нг/мл	Фрт, пг/мл
ЖДА (n = 65)	10 ± 2,1	14 ± 3,1	23 ± 3,0	19 ± 4,8	15 ± 2,0
АХВЗ (n = 36):					
ГП ≥ 100 (n = 19)	23 ± 7,6	650 ± 158,9	387 ± 73	9,3 ± 2,0	16,5 ± 4,1
ГП до 100 (n = 17)	19,3 ± 3,0	276 ± 87,0	87 ± 9,0	19,3 ± 3,7	30,5 ± 5,8
АИГА (n = 14):					
гемолиз (n = 14)	25 ± 7,9	435 ± 34	35 ± 5,8	39,5 ± 5,1	30 ± 7,0
ремиссия (n = 14)	19,6 ± 5,7	459 ± 39	487 ± 23,0	21 ± 4,4	33 ± 6,8

Примечание. СЖ – сывороточное железо; ГП – гепсидин.

взаимных регуляторных систем, среди которых одним из важнейших звеньев являются система цитокинов, макрофагальная и непосредственно связанный с ними метаболизм железа, поэтому знание показателей обмена железа при данной форме анемии очень важно. При АИГА уровни сывороточного железа и ферритина чаще всего в пределах нормы, но в зависимости от состояния больного могут быть и повышенными и сниженными. Значения общей железосвязывающей способности сыворотки и ЭФ практически всегда в норме, поскольку при АИГА эритропоэз является эффективным. Уровень гепсидина при резком падении гемоглобина во время гемолитического криза бывает в 3–5 раз ниже нормы; при частичной ремиссии, когда анемия купирована, но уровень иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов остается высоким, значения гепсидина превышают норму в 5–10 раз [22]. Видимо, в первом случае в организме приоритетное значение имеет эритропоэз, поэтому уровень гепсидина должен быть низким, чтобы железо могло поступать для синтетических процессов; во втором случае первенствующее значение приобретает борьба с возможным гемосидерозом, и уровень гепсидина должен быть высоким, чтобы предотвратить этот процесс.

Уровень HIF также изменяется в зависимости от значений гемоглобина и соответственно от гипоксии в органах и тканях. При низких значениях Hb показатели HIF резко возрастают, в результате чего начинается повышенный синтез эритропоэтина, а увеличение содержания гемоглобина ведет к снижению уровня HIF [22].

В-талассемия – крайне тяжелое наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение синтеза β-цепей гемоглобина. При большой талассемии нарушения в обмене железа фатальны для пациента: резкое увеличение содержания сывороточного железа и ферритина, ЭФ ведут к гемохроматозу и разрушению органов и тканей [2]. При малой форме талассемии показатели обмена железа и морфологические показатели очень сходны с таковыми при ЖДА, одним из главных отличий являются значения ЭФ, поскольку при ЖДА уровень ЭФ понижен, а при β-талассемии повышен.

В связи с тем что белки ДМТ-1 и Фрт стали известны сравнительно недавно и их значения при различных анемиях практически не изучались, мы решили представить наши данные, полученные при исследовании их уровня, отдельно.

Нами было обследовано 115 больных ЖДА, АХВЗ и АИГА, определены уровни указанных белков (см. таблицу).

Больные АХВЗ и АИГА были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня у них гепсидина, так как при этих заболеваниях его значения могут быть и почти в норме и значительно повышены.

Больные ЖДА представлены одной группой, поскольку у них уровень гепсидина не превышал 40 пг/мл. Значения ДМТ-1 в этой группе вдвое выше нормы, что вполне логично, так как требуется увеличенное количество ДМТ-1, для того чтобы всасывалось больше железа, и уровень гепсидина у большинства из них снижен, что и обеспечивает больший захват железа в кишечнике. Удивительно, однако, что уровень Фрт не повышен; возможно, это и является одной из причин того, что насыщение организма железом при ЖДА

происходит очень медленно, иногда в течение 2–3 мес.

У больных с АИГА как во время гемолитического криза, так и в период частичной ремиссии уровень ДМТ-1 значительно повышен, что, видимо, можно объяснить распадом эритроцитов и появлением свободного железа, которое должно быть связано. Однако наблюдаются значительные различия в уровне Фрт: во время криза при низких значениях гепсидина наблюдается повышение значений Фрт, что обеспечивает выход в кровоток большого количества железа, а во время частичной ремиссии уровень Фрт снижается в 3 раза, приближаясь к норме, несмотря на продолжающийся гемолиз. Во время частичной ремиссии благодаря повышенной концентрации гепсидина, который связывает Фрт, в кровоток не проходит большого количества железа, что и предохраняет эту группу больных от перегрузки организма железом, это давно замечено в практике, но не было патофизиологического объяснения этому явлению.

У всех больных АХВЗ концентрации и ДМТ-1 и Фрт повышены в 3–5 раз, что является, видимо, причиной депонирования железа в тканях. Однако у больных АХВЗ с высокими значениями гепсидина уровень ДМТ-1 значительно выше, чем у больных той же группы, но с низкими значениями гепсидина. В отношении Фрт наблюдается обратная картина: при высоких значениях гепсидина концентрация Фрт в 2 раза ниже, чем при низком уровне гепсидина. Можно предположить, что связано это с тем, что и Фрт и ДМТ-1 усиленно экспрессируются в ответ на увеличенное количество железа и воспалительный стимул. Во всяком случае повышенные уровни этих белков при АХВЗ отражают, с одной стороны, стремление организма связать свободное железо, а с другой – передать железо в плазму для синтеза.

Таким образом, современная диагностика анемий с исследованием обмена железа предоставляет возможность для дифференциальной диагностики анемий и назначения адекватной терапии, что имеет большое практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И., ред. *Руководство по гематологии*. 3-е издание. Том 3. М.: Ньюдиамед; 2005.
2. Воробьев П.А. *Анемический синдром в клинической практике*. М.: Ньюдиамед; 2001.
3. Roy C.N., Enus C.A. Iron homeostasis, new tales from crypt. *Blood*. 2000; 96(13): 4020–7.
4. Broxmeyer N.E. Iron binding protein and regulation of hemotopoetic cell proliferation/differentiation. In: *Iron in immunity, Cancer and inflammation*. Chi Chester, UK. Wiley; 1989: 199–215.
5. Andrews N.C. Mammalian iron homeostasis. In: *Iron metabolism and related disorders*. Chavannes-de-Bogis, Geneva; 2002: 1–5.
6. Цветаева Н.В., Левина А.А., Виноградова О.Ю. Клиническое значение определения ферритина эритроцитов. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 1997; 5: 38–40.
7. Eisenstein R.S., Bleming K.P. Iron regulatory protein, iron responsive elements and iron homeostasis. *J.Nutr*. 1998; 128(12): 2295–8.
8. Deicher R., Horl W.H. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur. J. Clin. Invest*. 2006; 36(5): 301–8.
9. Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K., Turlin B., Troadec M.B., Leroyer P. et al. Hepsidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. *Blood*. 2005; 106(2): 746–8.
10. Frazer D.M., Wilkins S.J., Becker E.M., Vulpe C.D., McKie A.T., Trinder D. et al. Hepsidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology*. 2002; 123(3): 835–44.
11. Hunt J.R., Roughead Z.K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000; 71(1): 94–102.

12. Lebron J.A., Bennet M.J., Vaughn D.E., Chirino A.J., Snow P.M., Mintier G.A. et al. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction transferring receptor. *Cell*. 1998; 93(1): 111–23.
13. Nunes M.T. Regulatory mechanism of intestinal iron absorption – uncovering of a fast response mechanism based on DMT-1 and ferroportin endocytosis. *Biofactors*. 2010; 36(2): 88–97.
14. Nemeth E., Valore E.V., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T. Hepcidin a putative mediator of anemia of inflammation is a typeII acute-phase protein. *Blood*. 2003; 101(7): 2461–3.
15. Weiss G., Houston T., Kastner S., Jöhrer K., Grünewald K., Brock J.H. Regulation of cellular iron metabolism by erythropoietin. *Blood*. 1997; 89(2): 680–7.
16. Papanikolaou G., Tzilianos M., Christakis J.I., Bogdanos D., Tsimirika K., MacFarlane J. et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005; 105(10): 4103–5.
17. Zhang A.S., Davies P.S., Carison H.L., Enns C.A. Mechanisms of HFE-induced regulation of iron homeostasis: Insights from the W81A HFE mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100(16): 9500–5.
18. Green R., Joshua W., Wickramasinha S.N. Structure and function of vitamin B₁₂ and folic acid. *J. Lab. Clin. Bioch.* 1999; 55 (23): 323–30.
19. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Клиническое значение определения гомоцистеина. *Гематология и трансфузиология*. 2002; 4: 65–70.
20. Левина А.А., Цветкова Н.В., Колошеинова Т.И. Клинические, биохимические и социальные аспекты железодефицитной анемии. *Гематология и трансфузиология*. 2001; 3: 51–5.
21. Подберезин М.М., Левина А.А., Пивник А.В. Цибульская М.М. Иммуноферментный метод определения иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов, диагностическое и клиническое значение. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1997; 2: 24–9.
22. Wang G.L., Yiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92 (12): 5510–4.
7. Eisenstein R.S., Bleming K.P. Iron regulatory protein, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1998; 128(12): 2295–8.
8. Deicher R., Horl W.H. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36(5): 301–8.
9. Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K., Turlin B., Troadec M.B., Leroyer P. et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. *Blood*. 2005; 106(2): 746–8.
10. Frazer D.M., Wilkins S.J., Becker E.M., Vulpe C.D., McKie A.T., Trinder D. et al. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology*. 2002; 123(3): 835–44.
11. Hunt J.R., Roughead Z.K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(1): 94–102.
12. Lebron J.A., Bennet M.J., Vaughn D.E., Chirino A.J., Snow P.M., Mintier G.A. et al. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction transferring receptor. *Cell*. 1998; 93(1): 111–23.
13. Nunes M.T. Regulatory mechanism of intestinal iron absorption – uncovering of a fast response mechanism based on DMT-1 and ferroportin endocytosis. *Biofactors*. 2010; 36(2): 88–97.
14. Nemeth E., Valore E.V., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T. Hepcidin a putative mediator of anemia of inflammation is a typeII acute-phase protein. *Blood*. 2003; 101(7): 2461–3.
15. Weiss G., Houston T., Kastner S., Jöhrer K., Grünewald K., Brock J.H. Regulation of cellular iron metabolism by erythropoietin. *Blood*. 1997; 89(2): 680–7.
16. Papanikolaou G., Tzilianos M., Christakis J.I., Bogdanos D., Tsimirika K., MacFarlane J. et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005; 105(10): 4103–5.
17. Zhang A.S., Davies P.S., Carison H.L., Enns C.A. Mechanisms of HFE-induced regulation of iron homeostasis: Insights from the W81A HFE mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100(16): 9500–5.
18. Green R., Joshua W., Wickramasinha S.N. Structure and function of vitamin B₁₂ and folic acid. *J. Lab. Clin. Bioch.* 1999; 55 (23): 323–30.
19. Barkagan Z.S., Kostyuchenko G.I. Clinical significance of determination of homocysteine. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2002; 4: 65–70. (in Russian)
20. Levina A.A., Tsvetkova N.V., Kolosheina T.I. Clinical, biochemical, and social aspects of iron deficiency anemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2001; 3: 51–5. (in Russian)
21. Podberезин М.М., Левина А.А., Пивник А.В. Цибульская М.М. Иммуноферментный метод определения иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов, диагностическое и клиническое значение. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1997; 2: 24–9. (in Russian)
22. Wang G.L., Yiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92 (12): 5510–4.

Поступила 14.09.15

REFERENCES

1. Vorob'ev A.I., ed. *Guide to Hematology [Rukovodstvo po gematologii]*. 3rd ed. Vol. 3. Moscow: N'yudiamed; 2005. (in Russian)
2. Vorob'ev P.A. *Anemic Syndrome in Clinical Practice [Anemicheskij sindrom v klinicheskoy praktike]*. Moscow: N'yudiamed; 2001. (in Russian)
3. Roy C.N., Enus C.A. Iron homeostasis, new tales from crypt. *Blood*. 2000; 96(13): 4020–7.
4. Broxmeyer N.E. Iron binding protein and regulation of hemopoietic cell proliferation/differentiation. In: *Iron in immunity, Cancer and inflammation*. Chi Chester, UK. Wiley; 1989: 199–215.
5. Andrews N.C. Mammalian iron homeostasis. In: *Iron metabolism and related disorders*. Chavannes-de-Bogis, Geneva; 2002: 1–5.
6. Tsvetaeva N.V., Levina A.A., Vinogradova O.Yu. Clinical significance of determination of erythrocyte ferritin. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 1997; 5: 38–40. (in Russian)

Received 14.09.15