

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Метаболизм железа в норме и при патологии

Е.А. Лукина, А.В. Деженкова

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

Iron Metabolism in Normal and Pathological Conditions

EA Lukina, AV Dezhenkova

Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

В обзоре изложены современные представления о физиологической и патологической роли железа, а также основных механизмах регуляции метаболизма его в организме человека. В последние годы показано, что не только дефицит, но и избыток данного микроэлемента имеют катастрофические последствия для организма. Содержание данного микроэлемента жестко регулируется, что позволяет говорить о гомеостазе железа. Из общего количества железа (3–5 г) в организме здорового человека, основная часть входит в состав клеток крови, костного мозга, печени и находится в связанном с белками состоянии, что необходимо для предотвращения цитотоксических эффектов свободных ионов микроэлемента. В обзоре приводится краткая информация об основных белках, участвующих в метаболизме железа, и их роли в поддержании гомеостаза данного микроэлемента. Особое внимание уделяется функциональному значению гепсидина, играющего ключевую роль в регуляции внеклеточного содержания железа, и процессам рециркуляции железа. Приводится краткая информация о механизмах развития функционального дефицита железа и его роли в патогенезе анемии хронических заболеваний. Существенное внимание уделяется характеристике состояния перегрузки железом, методам диагностики и средствам коррекции вторичного гемохроматоза.

Ключевые слова: метаболизм железа, ферритин, гепсидин, рециркуляция железа, анемия хронических заболеваний, перегрузка железом.

Получено: 1 июля 2015 г.

Принято в печать: 9 ноября 2015 г.

Для переписки: Елена Алексеевна Лукина, д-р мед. наук, профессор, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-09-23; e-mail: elenalukina02@gmail.com

Для цитирования: Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):355–361.

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-355-361

ABSTRACT

This review describes modern conceptions of the physiological and pathological roles of iron, as well as the main mechanisms of iron metabolism regulation. In recent years, it has been shown that both deficiency and excess of iron can have damaging effects on the body, and the existence of homeostatic mechanisms controlling the total iron content of the body has been proved. The body of an average healthy adult human contains 3 to 5 g iron, most of which is contained in blood cells, bone marrow and liver; it is bound to proteins and this is important for prevention of cytotoxic effects of free iron ions. This review summarizes data on the main proteins involved in iron metabolism and their role in iron homeostasis. The processes of iron recirculation and the functional role of hepcidin, the key protein regulating extracellular iron concentration, are emphasized. The review provides brief data on pathogenic mechanisms of functional iron deficiency development and its role in anemia of chronic disease, as well as the pathogenesis, diagnostics and management of secondary iron overload.

Keywords: iron metabolism, ferritin, hepcidin, iron recirculation, anemia of chronic disease, iron overload.

Received: July 1, 2015

Accepted: November 9, 2015

For correspondence: Elena Alekseevna Lukina, DSci, Professor, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-09-23; e-mail: elenalukina02@gmail.com

For citation: Lukina EA, Dezhenkova AV. Iron Metabolism in Normal and Pathological Conditions. Clinical oncohematology. 2015;8(4):355–361 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-355-361

Железо — один из 15 жизненно необходимых (или эссенциальных) микроэлементов, играющий ключевую роль в процессах метаболизма, роста и пролиферации клеток [1, 2]. В последние годы достигнут значительный прогресс в изучении механизмов регуляции метаболизма железа, физиологической и патологической роли данного микроэлемента в организме человека. Железо входит в состав простетических групп ферментов, участвующих в биосинтезе нуклеиновых кислот, процессах энергетического метаболизма и клеточного деления. Истощение внутриклеточного пула железа приводит к аресту клеточного цикла в фазе G1/S и гибели клетки путем апоптоза [3, 4].

На уровне организма исключительная роль железа определяется важными биологическими функциями белков, в состав которых входит этот биометалл [1, 2, 5]:

- гемоглобин и миоглобин, которые составляют соответственно 62 и 8 % общего количества железа в организме человека;
- ферменты, участвующие в процессах биологического окисления, в т. ч. в детоксикации ксенобиотиков и продуктов эндогенного распада (цитохром P450 и др.);
- ферменты, нейтрализующие активные формы кислорода и поддерживающие окислительно-восстановительный баланс в организме (пероксидазы, каталазы, цитохромы).

Клинические проявления дефицита железа известны давно и включают развитие гипохромной анемии и сидеропенического синдрома (извращение вкуса, сухость кожи, изменение ногтей, выпадение волос, ангулярный стоматит, жжение языка, диспептический синдром), а их исключительное многообразие при заболеваниях, связанных с дефицитом железа, объясняется широким спектром метаболических нарушений, к которым приводит дисфункция железосодержащих и железозависимых ферментов. К менее известным клиническим проявлениям железодефицита относятся невротические реакции, снижение работоспособности мышц и общей толерантности к физической нагрузке, нарушения метаболических процессов в миокарде, расстройства периферического кровообращения и микроциркуляции [1, 2, 6].

Вместе с тем избыточное содержание железа сопряжено с цитотоксическими эффектами, которые обусловлены способностью железа как металла с переменной валентностью запускать цепные свободнорадикальные реакции, приводящие к перекисному окислению липидов (ПОЛ) биологических мембран, токсическому повреждению белков и нуклеиновых кислот (рис. 1) [1, 2, 5].

Клинические последствия перегрузки железом изучены на примере больных наследственным гемохроматозом. Накопление железа в паренхиматозных органах этих больных ассоциируется с дегенеративными изменениями клеточной паренхимы и прогрессирующим развитием фиброзной ткани, что ведет к необратимому нарушению функции жизненно важных органов, из которых наиболее уязвимы печень, поджелудочная железа и сердце [4, 5, 7].

Механизм повреждения сердца носит многофакторный характер, однако выделяют два основных фактора: нарушение проводимости и окислительные повреждения кардиомиоцитов. При наследственных и приобретенных гемохроматозах поражение сердца может встречаться рано и чаще не коррелирует с общей нагрузкой железом. Своевременное назначение хелаторной терапии больным

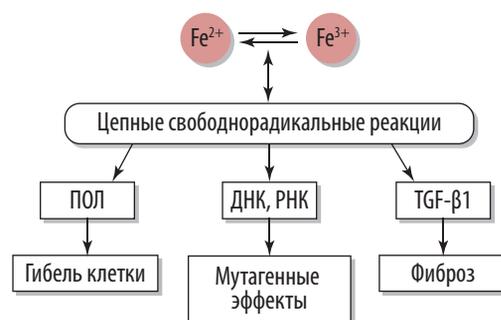


Рис. 1. Потенциальная токсичность железа

TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β1; ПОЛ — перекисное окисление липидов.

Fig. 1. Potential iron toxicity

TGF-β1 — transforming growth factor β1; ПОЛ — lipid peroxidation.

с гемохроматозом сердца позволяет существенно снизить частоту смертельных осложнений [7, 8].

Выяснение роли железа в синтезе нуклеиновых кислот и пролиферации клеток дало толчок новому направлению в развитии противоопухолевой терапии, мишенью которой становится внутриклеточное железо. Активно разрабатываются новые селективные хелаторы железа, способные проникать через поверхностную мембрану внутрь клетки. По данным экспериментальных исследований, противоопухолевая активность некоторых из этих препаратов сопоставима с цитотоксическими эффектами доксорубина [9, 10].

Установлено, что железо играет важную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С. У больных СПИДом повышенное содержание железа в макрофагах является плохим прогностическим признаком и отрицательно коррелирует с продолжительностью жизни. Хронический вирусный гепатит С, протекающий с синдромом перегрузки железом, характеризуется худшим ответом на противовирусную терапию и неблагоприятным течением с повышенной частотой трансформации в цирроз печени и высоким риском развития гепатоцеллюлярного рака [7, 11–13].

Новым направлением экспериментальных и клинических исследований стало изучение патологической роли железа в развитии нейродегенеративных заболеваний. Основанием для развития этого направления в неврологии послужили клинические наблюдения и экспериментальные работы, показавшие, что генетические дефекты регуляции метаболизма железа часто связаны с клинической картиной нейродегенерации. Так, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, была выявлена локальная перегрузка железом, что обуславливало окислительное повреждение нейронов головного мозга, при этом уровень гепсидина и ферропортина был значительно снижен в пораженных участках головного мозга [14]. У больных с наследственным дефектом метаболизма железа — ацерулоплазмией (дефицит сывороточной ферроксидазы — церулоплазмина) развивается тяжелая психическая и неврологическая симптоматика (деменция, дизартрия, дистония, дегенерация сетчатки и др.) [15]. Практическим аспектом этого направления может стать применение новых хелаторов железа в лечении рассеянного склероза и других нейродегенеративных заболеваний [16, 17].

Таким образом, как дефицит, так и перегрузка железом имеют катастрофические последствия для организма, поэтому неудивительно, что содержание данного микроэлемента жестко регулируется, что позволяет говорить о гомеостазе железа.

В организме здорового человека содержится около 3–5 г железа. Из этого количества большая часть железа (2100 мг) входит в состав клеток крови и костного мозга, 600 мг содержатся в макрофагах различных типов, 1000 мг — в клетках печени и лишь около 400 мг железа входят в состав других клеток организма. Практически все метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии; свободные ионы железа, если и присутствуют, то в крайне низких концентрациях. Идентифицировано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, из которых основными являются трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортеры (DMT 1, ферропортин), ферроксидазы и гепсидин [2, 5, 12].

Трансферрин (ТрФ) осуществляет внеклеточный транспорт железа от мест его всасывания (в кишечнике) или освобождения (катаболизма эритроцитов в селезенке и печени) к местам нового использования, главным образом к эритроидным предшественникам в костном мозге. ТрФ представляет собой гликопротеид с молекулярной массой (ММ) около 80 кДа и двумя центрами связывания железа. Нормальный уровень ТрФ в сыворотке составляет 2–4 г/л. Повышение уровня ТрФ отражает усиленный синтез в ответ на тканевой дефицит железа; снижение — перегрузку железом или нарушение белково-синтетической функции печени [2, 5].

С ТрФ сыворотки связаны три других стандартных показателя метаболизма железа: уровень сывороточного железа (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и насыщение трансферрина железом (НТЖ). Показатель СЖ отражает количество железа, транспортирующегося в данный момент к клеткам-потребителям. В основном это железо, связанное с ТрФ [18]. Однако в кровотоке может циркулировать и некоторое количество железа, связанного с другими белками плазмы, например альбумином. Это так называемое nontransferrin bound iron (NTBI; не связанное с ТрФ железо), обладает способностью быстро диффундировать в клетки и вызывать токсические эффекты. Содержание NTBI в плазме нарастает при развитии перегрузки железом, по мере заполнения железом всех свободных «емкостей» ТрФ [5, 19].

ОЖСС отражает резервную, не заполненную железом «емкость» ТрФ и в норме составляет 50–70 ммоль/л. При железодефицитных состояниях наблюдается снижение уровня СЖ и повышение ОЖСС; при перегрузке железом — повышение СЖ и снижение ОЖСС. В качестве дополнительной характеристики используется расчетный показатель НТЖ, который вычисляется по соотношению показателей СЖ и ОЖСС и в норме составляет 20–40 %. При железодефицитных состояниях НТЖ снижается, при перегрузке железом НТЖ значительно превышает нормальные значения (> 50 %) [5, 18].

Утилизация железа, доставленного ТрФ к клеткам-потребителям, осуществляется с помощью специальных рецепторов, расположенных на поверхностной мембране клетки (трансферриновые рецепторы, ТрФ-рецепторы). ТрФ-1-рецептор представляет собой трансмембранный гликопротеид с ММ, равной 185 кДа, и двумя центрами

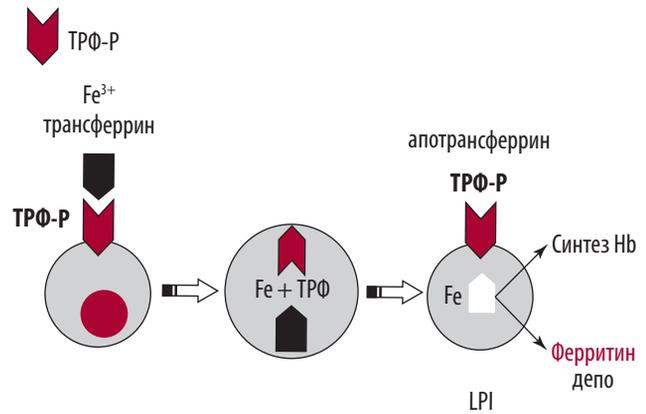


Рис. 2. Внутриклеточный метаболизм железа
LPI — лабильный пул железа; ТрФ-Р — трансферриновый рецептор.

Fig. 2. Intracellular iron metabolism
LPI — labile plasma iron; ТрФ-Р — transferrin receptor.

для связывания ТрФ. Функция этого белка — эндоцитоз ТрФ, насыщенного железом. С помощью эндоцитоза комплекс железа с ТрФ попадает в клетку, имеющую ТрФ-1-рецепторы. В клетке ионы железа освобождаются, а комплекс ТрФ–ТрФ-1-рецепторы расщепляется, в след за чем ТрФ-1-рецепторы возвращаются на поверхность клетки, а в плазму поступает апотрансферрин (ненасыщенный железом ТрФ) (рис. 2). Большая часть железа, поступившего в цитоплазму клетки (labile plasma iron — лабильный пул железа), используется для синтеза гемоглобина, а в незритроидных клетках — для синтеза ДНК, РНК и железосодержащих ферментов. Оставшаяся небольшая часть железа хранится внутриклеточно в безопасной и нетоксичной форме — в составе молекулы ферритина [2, 19, 20].

Ферритин связывает 16–20 % общего количества железа в организме и является преимущественно внутриклеточным белком, депонирующим железо и освобождающим его по мере необходимости. Ферритин представляет собой крупномолекулярный белок (ММ 440 кДа), состоящий из апоферритина, который покрывает в виде оболочки ядро из гидроксифосфата железа. Каждая молекула ферритина может аккумулировать до 4500 атомов железа, которое депонируется и освобождается из ферритина в двухвалентной форме [2, 5]. В сыворотке здоровых людей содержится небольшое количество ферритина, основными источниками которого предположительно являются моноциты крови и макрофаги печени и селезенки. В физиологических условиях уровень сывороточного ферритина (СФ) отражает запасы железа в организме: снижение СФ ≤ 40 мкг/л характерно для истинного железодефицита, повышение СФ > 1000 мкг/л — для первичных и вторичных гемохроматозов. При наличии очага воспаления или опухолевого роста повышение уровня СФ носит характер острофазового ответа. Помимо воспаления гиперферритинемия может наблюдаться при массивном некрозе органов и тканей, когда в плазму высвобождается значительное количество внутриклеточного ферритина. Таким образом, уровень СФ может служить показателем тканевых запасов железа только в отсутствие инфекционно-воспалительных, опухолевых и деструктивных процессов в организме [2, 21–23].

Транспортный белок DMT 1 (divalent metal transporter) в значительном количестве экспрессируется на ворсин-

чатом эпителии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, где осуществляет доставку ионов пищевого железа в энтероциты. DMT 1 имеет структурное и функциональное сходство с другим белком — Nrgp-1 (natural resistance-associated macrophage protein), который экспрессируется на мембране лизосом макрофагов и нейтрофилов и функционирует как pH-зависимая помпа, удаляющая из фагосом ионы двухвалентного железа, что препятствует выживанию внутриклеточных патогенов (микобактерий туберкулеза, сальмонелл). Предполагается, что функциональная активность этого белка определяет резистентность организма к внутриклеточным патогенам, тогда как наследственный дефицит DMT 1 может лежать в основе врожденной предрасположенности к туберкулезу [24–26].

Ферропортин — транспортный белок, обеспечивающий выход железа из клеток (энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов). Выключение функции этого белка приводит к накоплению ионов железа внутри клетки, поскольку ферропортин — единственный экспортер железа. Наследственные дефекты гена, ответственного за синтез ферропортина, и экспериментальные модели с выключением функции этого белка демонстрируют грубые расстройства метаболизма железа, проявляющиеся глубокой гипохромной анемией в сочетании с тяжелой тканевой перегрузкой железом [12, 27].

Ферроксидазы — белки, окисляющие двухвалентное железо в трехвалентное, что необходимо для включения ионов железа в ТРФ. Из двух известных белков один, гефестин, экспрессируется на поверхности энтероцитов и участвует в процессе всасывания пищевого железа. Другой, церулоплазмин, циркулирует в плазме и участвует в рециркуляции железа. В состав обоих ферментов входят ионы меди, поэтому наследственные или приобретенные дефекты метаболизма меди ассоциируются с расстройствами метаболизма железа и зачастую проявляются глубокой гипохромной анемией [12, 28, 29].

Гепсидин — низкомолекулярный (25 аминокислот) гормон, который регулирует внеклеточную концентрацию железа и «по совместительству» обладает антибактериальной и антифунгальной активностью. Гепсидин был открыт в 2000 г. A. Knause и соавт. в ходе изучения бактерицидности плазмы и первоначально обозначался как LEAP-1 (Liver-Expressed Antimicrobial Peptide) [30]. В 2001 г. C.H. Park и соавт. предложили современное название пептида — «гепсидин (hepcidin)», указывающее на место его синтеза в печени (hep-) и антибактериальные свойства (-cidin). Гепсидин кодируется геном *HAMP* (Hepcidin Antimicrobial Peptide), расположенным на хромосоме 19 [30, 31]. Механизм действия гепсидина состоит в блокаде функции ферропортина, в результате чего ингибируется выход железа из клеток: энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов [12, 27, 32]. Связь между гепсидином и состоянием метаболизма железа была впервые продемонстрирована C. Pigeon и соавт. [33], которые показали, что избыток железа индуцирует синтез гепсидина гепатоцитами [34].

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В НОРМЕ

В организме человека железо не синтезируется. В антенатальный период плод получает около 300 мг железа через плаценту от матери. После рождения ребенка стартовый запас железа быстро увеличивается за счет поступления

пищевого железа: сначала — из лактоферрина молочных продуктов, в дальнейшем — за счет гемового железа и железа растительных продуктов. После достижения возрастной нормы, в среднем равной 4 г, содержание железа поддерживается на постоянном уровне путем замещения неизбежных потерь всасыванием пищевого железа. При нарушении этого баланса развивается железодефицитное состояние или перегрузка железом (гемохроматоз). В физиологических условиях ежедневно теряется не более 0,05 % (< 2,5 мг) общего количества железа. Эти потери включают железо, удаляющееся со слущивающимся эпителием кожи и желудочно-кишечного тракта, с пототделением. Столько же (1–2 мг) железа ежедневно всасывается в кишечнике [1, 2]. Всасывание железа происходит в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. С помощью транспортера DMT 1 пищевое железо доставляется в энтероциты, затем поступает в плазму или задерживается в энтероцитах. Этот процесс регулируется гепсидином: если содержание железа в организме избыточно, железо задерживается в энтероцитах и в дальнейшем удаляется из организма вместе со слущивающимся эпителием [2, 5, 12]. В случае сидеропении железо, не задерживаясь, поступает в кровоток и соединяется с ТРФ. Включение железа в ТРФ возможно при наличии двух условий: 1) выход железа из энтероцита обеспечивается ферропортином; 2) двухвалентное железо переводится в трехвалентное гефестином. При поломке этих механизмов (например, генетических дефектах) всасывание железа нарушается, развивается тяжелая гипохромная анемия [12, 27, 32].

В составе ТРФ всосавшееся железо поступает через систему воротной вены в печень, где часть железа остается в гепатоцитах и хранится в виде запасного фонда, преимущественно внутриклеточно в составе ферритина. Печень располагает наиболее значительными запасами железа, которое при необходимости может быстро освободиться для метаболических процессов. Большая часть железа транспортируется в костный мозг — к местам синтеза гемоглобина. Меньшая часть железа доставляется другим клеткам-потребителям, имеющим ТРФ-рецепторы. В основном это активно пролиферирующие клетки с высокой потребностью в железе [2, 5, 12].

Из костного мозга железо в составе эритроцитов поступает в кровоток, где циркулирует в течение 3–4 мес. (время жизни нормальных эритроцитов). В дальнейшем специализированные макрофаги селезенки и печени захватывают и разрушают состарившиеся (или поврежденные) эритроциты, осуществляют деградацию гемоглобина и освобождение железа, которое затем вновь поступает в плазму и связывается с ТРФ. Соединение железа с ТРФ возможно при наличии ферропортина, который обеспечивает выход железа из макрофага в плазму, и церулоплазмину, который окисляет двухвалентное железо в трехвалентное. Далее железо вновь поступает в трансферриновый компартмент плазмы и повторно утилизируется, т. е. доставляется к активно пролиферирующим, преимущественно эритроидным клеткам костного мозга, синтезирующим гемоглобин. Ежедневно для эритропоэза требуется около 20–30 мг железа, тогда как ежедневное поступление пищевого железа из кишечника составляет всего 1–2 мг. Необходимые 20–30 мг железа ежедневно возвращаются в циркуляцию макрофагами селезенки и печени. Этот процесс носит название «рециркуляция

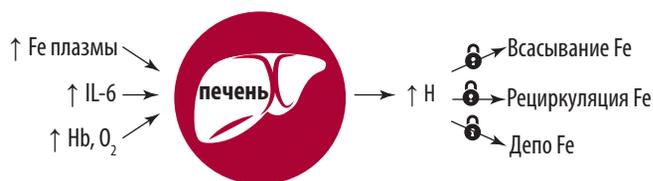


Рис. 3. Регуляция метаболизма железа при повышении уровня гепсидина
H — гепсидин; IL-6 — интерлейкин-6.

Fig. 3. Regulation of iron metabolism in case of increased hepcidin level
H — hepcidin; IL-6 — interleukin-6.

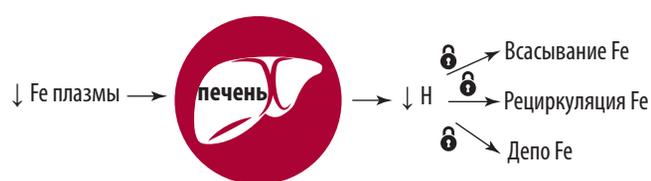


Рис. 4. Регуляция метаболизма железа при снижении уровня гепсидина (H)

Fig. 4. Regulation of iron metabolism in case of decreased hepcidin (H) level

железа» и имеет гораздо большее физиологическое значение, чем всасывание железа в кишечнике [2, 5, 12].

Процессы всасывания, рециркуляции и хранения запасов железа регулируются специальным гормоном — гепсидином, который продуцируется клетками печени. Механизм действия гепсидина состоит в блокаде функции ферропортина — единственного транспортного белка, осуществляющего экспорт ионов железа из энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов. После соединения гепсидина с молекулами ферропортина, расположенными на поверхностной мембране клетки, комплекс гепсидин–ферропортин интернализируется (поступает внутрь клетки) и разрушается в лизосомах. В результате выключения функции ферропортина железо накапливается внутри энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, т. е. блокируются процессы всасывания, рециркуляции и освобождения железа из запасных фондов, что ведет к снижению содержания железа в плазме [12, 27, 32].

В физиологических условиях продукция гепсидина клетками печени регулируется уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. Повышение концентрации железа в крови сопровождается повышением продукции гепсидина, что ведет к внутриклеточной секвестрации железа и, как следствие, к развитию гипоферремии (рис. 3). Снижение концентрации железа в крови подавляет продукцию гепсидина, что обуславливает восстановление функции ферропортина, активацию всасывания и рециркуляции, повышение уровня железа в крови (рис. 4). Таким образом, поддерживается баланс между поступлением и потреблением железа в норме [12, 35, 36].

При патологических условиях (т. е. при воздействии на организм патологических факторов: инфекционных или повреждающих агентов, опухоли) продукция гепсидина регулируется провоспалительными цитокинами, из которых главную роль играет интерлейкин-6 (ИЛ-6) (см. рис. 2 и 3). На экспериментальных моделях и у добровольцев было показано, что внутривенное введение липополисахаридов или провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей [ФНО], ИЛ-6) сопровождается повышением продукции гепсидина с последующим развитием гипоферремии и железодефицитного эритропоэза, а при длительном воздействии повреждающих факторов — развитием анемии, механизм которой идентичен таковому при анемии воспаления (или анемии хронических заболеваний) [12, 27].

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Анемия хронических заболеваний представляет собой сложный многокомпонентный процесс, в котором пус-

ковую роль играет активация иммунной системы под воздействием различных стимулирующих факторов экзогенного (инфекция, токсины) или эндогенного (токсичные метаболиты, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантигены, опухолевые клетки) происхождения. Активация иммунокомпетентных клеток (макрофагов и Т-лимфоцитов) сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, интерферона [ИФН]- γ), биологические эффекты которых включают каскад иммунопатологических реакций, приводящих в конечном итоге к дисбалансу между продукцией и разрушением эритроцитов [23, 37]. Важнейшим механизмом, обуславливающим нарушение продукции эритроцитов в костном мозге, являются глубокие изменения в метаболизме железа, которые однотипны и включают снижение всасывания железа в кишечнике, блокаду рециркуляции и освобождения железа из тканевых запасов. В совокупности эти процессы приводят к развитию искусственного — перераспределительного — дефицита железа, который вызывает снижение доставки железа костномозговым эритроидным предшественникам, снижение синтеза гемоглобина и развитие анемии хронических заболеваний, или анемии воспаления [5, 23, 37]. Физиологическое значение перераспределительного дефицита железа состоит не только в ограничении биодоступности железа, необходимого для роста и развития патогенных микроорганизмов и опухолевых клеток. Свободные ионы железа обладают способностью подавлять активность ИФН- γ — ключевого цитокина, запускающего активацию Т-клеток, цитотоксических клеток и макрофагов. Следовательно, удаление метаболически активного железа из циркуляции должно усиливать иммунный ответ через стимуляцию ИФН- γ -зависимых иммунных реакций [5, 23, 37–39]. В соответствии с этим назначение ферротерапии для восполнения дефицита железа в разгаре островоспалительных заболеваний является физиологически неоправданным и опасным мероприятием.

ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ

В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа, вследствие чего нарушение механизмов регуляции гомеостаза железа, избыточное всасывание или парентеральное поступление железа быстро приводят к перегрузке железом [5, 7, 12]. В основе нарушений механизмов регуляции, ведущих к неконтролируемому всасыванию и накоплению железа в жизненно важных органах, лежат наследственные дефекты метаболизма железа. В соответствии с установленным генетическим дефектом и характерной клинико-лабораторной картиной выделяют четыре типа наследственного

гемохроматоза, из которых наиболее распространенным и изученным является тип I (HFE-ассоциированный, или классический, гемохроматоз) [7, 8].

Вторичная или приобретенная перегрузка железом развивается вследствие многократных трансфузий эритроцитной массы и/или наличия неэффективного эритропоэза, характерного для больных с некоторыми формами наследственной гемолитической анемии (β -талассемией, серповидно-клеточной анемией) и миелодиспластическими синдромами. Предполагается, что в условиях неэффективного эритропоэза продукты секреции эритроидных предшественников — growth differentiation factor 15 (GDF15), twisted gastrulation protein homolog 1 (TWGS1) и недавно открытый эритроферрон (erythroferon) — подавляют продукцию гепсидина, что приводит к интенсификации всасывания железа в кишечнике и развитию вторичной перегрузки железом (см. рис. 2 и 3) [7, 12, 40, 41].

Посттрансфузионная перегрузка железом

Каждая трансфузия 250 мл эритроцитной массы, полученная из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме реципиента. Соответственно, после 20 гемотрансфузий содержание железа в организме реципиента увеличивается по меньшей мере вдвое. Избыток железа, не использованный для нужд эритропоэза, доставляется ТРФ в гепатоциты для длительного хранения. Регулярные гемотрансфузии приводят к переполнению железом «емкостей» ТРФ и клеток печени и, как результат, появлению в плазме NTBI, накоплению железа в органах, не предназначенных для хранения его запасов, в т. ч. в сердце, что ведет к развитию токсической кардиомиопатии [5, 7, 12]. Последняя проявляется нарушениями ритма сердца (аритмиями), сократительной способности сердца и служит основной причиной смерти больных с большой β -талассемией, с раннего детства получающих регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы. Другими клиническими последствиями посттрансфузионной перегрузки железом являются фиброз/цирроз печени, сахарный диабет и другие эндокринопатии [7, 8, 12].

Диагностика перегрузки железом базируется на следующих лабораторных критериях [18]:

- стойкое повышение уровня СФ (> 1000 мкг/л) в отсутствие очевидного воспалительного, деструктивного или опухолевого процесса;
- снижение уровня сывороточного ТРФ и ОЖСС;
- повышение коэффициента НТЖ (> 60 %);
- повышенная экскреция железа с мочой (спонтанная и индуцированная введением дефероксамина — «десфераловый тест»).

Наиболее информативным методом диагностики перегрузки железом служит биопсия печени с последующими морфологическим и гистохимическим (окраска по Перльсу) исследованиями, а также биохимическим анализом концентрации железа в ткани печени (Liver Iron Content, LIC). В норме LIC составляет 0,17–1,8 мг/г сухого веса печени, при гемохроматозе может превышать 15 мг/г, что ассоциируется с высоким риском поражения сердца и смерти от прогрессирующего фиброза печени [7, 8].

Современным информативным и неинвазивным методом диагностики перегрузки железом является МРТ

печени и сердца в T2-взвешенном режиме, который позволяет выявить накопление железа в этих органах на доклинической стадии [42].

ХЕЛАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Хелаторы — лекарственные средства, обладающие способностью связывать и выводить из организма избыточное железо [7, 9]. Согласно современной концепции больные, получающие регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы, нуждаются в адекватной хелаторной терапии, целью которой служит снижение уровня токсичного железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве (NTBI), общих запасов железа в организме, что позволяет предотвратить токсические эффекты свободного железа [9, 42].

Помимо посттрансфузионной перегрузки железом, в последние годы выявлено значительное количество патологических состояний, при которых пограничный избыток железа или нарушения в распределении данного микроэлемента играют патологическую роль кофактора поражения жизненно важных органов. К таким состояниям относятся хронические вирусные гепатиты, метаболический синдром, некоторые нейродегенеративные синдромы [14, 15, 43, 44]. Прогресс, достигнутый в изучении механизмов регуляции метаболизма железа и токсических эффектов перегрузки железом, дает основание предположить, что хелаторная терапия может быть эффективной не только у больных с посттрансфузионным гемохроматозом, но и у пациентов с нетрансфузионно-зависимыми формами перегрузки железом. Осознание данного факта намечает пути развития новой стратегии лечения перегрузки железом, в т. ч. в направлении лекарственной модуляции активности гепсидина [12, 27, 45].

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа не имела спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: Е.А. Лукина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. Львов: Наука, 1982. 224 с.
[Petrov VN. Fiziologiya i patologiya obmena zheleza. (Physiology and pathology of iron metabolism.) L'vov: Nauka Publ.; 1982. 224 p. (In Russ)]
2. Finch CA, Huebner HA. Iron metabolism. Clin Physiol Biochem. 1986;4:5–15.
3. Richardson DR. Role of iron in cell cycle progression and cellular proliferation. Book of Abstracts. Biolron; 2005:7.
4. Roetto A, Camaschella C. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary haemochromatosis. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:235–50. doi: 10.1016/j.beha.2004.09.004.
5. Sussman HH. Iron in cancer. Pathobiology. 1992;60:2–9. doi: 10.1159/000163690.
6. Идельсон Л.И., Воробьев А.И. Железодефицитная анемия. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. В 3 томах. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 2. С. 171–90.

- [Idel'son LI, Vorob'ev AI. Iron-deficiency anemia. In: Vorob'ev AI, ed. Rukovodstvo po gematologii. (Manual of Hematology.) In 3 vol. Moscow: Newdiamed Publ.; 2005. Vol. 2. p. 171–90. (In Russ)]
7. Porter JB. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Sem Hematol.* 2005;42(2 Suppl. 1):14–8. doi: 10.1053/j.seminhematol.2005.01.004.
 8. Kuntz E, Kuntz H-D. Haemochromatosis. In: *Hepatology – Principles and Practice.* Berlin: Springer-Verlag; 2002. p. 556–65.
 9. Illickstein H, El RB, Shvartsman M, Cabantchik ZY. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators: a fluorescence study of chelator action in living cells. *Blood.* 2005;106:3242–50. doi: 10.1182/blood-2005-02-0460.
 10. Corce V, Renaud St, Cannie I, et al. Tumoral vectorization of new iron chelators for antiproliferative activity: biological properties of polyaminoquinolines. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Poster #230.
 11. Guyader CD, Thirouard A-S, Erdtmann L, et al. Liver iron is surrogate marker of severe fibrosis in chronic hepatitis. *J Hepatol.* 2007;46:587–96. doi: 10.1016/j.jhep.2006.09.021.
 12. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:1–8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.1.
 13. Sikorska K, Romanowski T, Stalke P, et al. Association of Hepcidin mRNA Expression With Hepatocyte Iron Accumulation and Effects of Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis C Infection. *Hepat Mon.* 2014;14(11):e21184. doi:10.5812/hepatmon.21184.
 14. Raha AA, Vaishnav RA, Friedland RP, et al. The systemic iron-regulatory proteins hepcidin and ferroportin are reduced in the brain in Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience.* 2015;16(1):24. doi: 10.1186/2051-5960-1-55.
 15. Xu X, Pin S, Gathinji M, et al. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1012:299–305. doi: 10.1196/annals.1306.024.
 16. Moreau C, Devedjian J, Kluza J, et al. Targeting brain chelatable iron as therapeutic strategy for parkinson's disease. Translational and clinical studies. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Podium #52.
 17. Collingwood J, Finnegan M, Visanji N, et al. Brain iron and MRI in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Multiple System Atrophy. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Podium #67.
 18. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика нарушений метаболизма железа. СПб.: Vital Diagnostics, 2002. 51 с. [Dolgov VV, Lugovskaya SA, Pochtar' ME. Laboratornaya diagnostika narushenii metabolizma zheleza. (Laboratory diagnosis of impaired iron metabolism.) Saint Petersburg: Vital Diagnostics Publ.; 2002. 51 p. (In Russ)]
 19. Cabantchik ZY, Brenner W, Zanninelli G. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:277–87. doi: 10.1016/j.beha.2004.10.003.
 20. Cheng Y, Zak O, Aisen P, et al. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex. *Cell.* 2004;116:483–5. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00130-8.
 21. Левина А.А., Андреева А.П., Замчий А.А. Определение концентрации ферритина в сыворотке крови радиоиммунным методом. *Гематология и трансфузиология.* 1984;5:57–60. [Levina AA, Andreeva AP, Zamchii AA. Evaluation of serum ferritin levels using radioimmunoassay technique. *Gematologiya i transfuziologiya.* 1984;5:57–60. (In Russ)]
 22. Lukina EA, Levina AA, Mokeeva NA. The diagnostic significance of serum ferritin indices in patients with malignant and reactive histiocytoses. *Br J Haematol.* 1993;83:326–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb08289.x.
 23. Denz H, Orth B, Huber P, et al. Immune activation and anemia of chronic disorders. *Blood.* 1993;81:1404–9.
 24. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of mammalian proton-coupled metal-ion transporter gene. *Nature.* 1997;388:482–8. doi: 10.1038/41343.
 25. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, et al. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood.* 2005;105(3):1337–42. doi: 10.1182/blood-2004-07-2966.
 26. Napier I, Ponka P, Richardson DR. Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease. *Blood.* 2005;105:1867–974. doi: 10.1182/blood-2004-10-3856.
 27. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013;48(1):10–5. doi: 10.5045/br.2013.48.1.10.
 28. Hellman N, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Ann Rev Nutr.* 2002;22:439–58. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.012502.114457.
 29. Fuqua B, Darshan D, Frazer D, et al. Severe defects in iron metabolism in mice with double knockout of the multicopper ferroxidases hephaestin and ceruloplasmin. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Podium #24.
 30. Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity. *FEBS Lett.* 2000;480(2):147–50. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01920-7.
 31. Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001;276:7806–10. doi: 10.1074/jbc.m008922200.
 32. Ganz T. Hepcidin – a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:171–82. doi: 10.1016/j.beha.2004.08.020.
 33. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001;276(4):7811–9. doi: 10.1074/jbc.m008923200.
 34. Hunter HN, Fulton DB, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, an antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem.* 2002;277:37597–603. doi: 10.1074/jbc.m205305200.
 35. Harrison-Findik D, Lu S, Zmijewski E. Regulation of hepcidin transcription by reactive oxygen species and hypoxia. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Poster #6.
 36. Luo Q, Cheng Ch, Wang D, et al. Regulation of intracellular iron homeostasis under hypoxia. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Poster #166.
 37. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of anemia of chronic disease. *Blood.* 1992;80:1639–44.
 38. Gardenghi S, Casu C, Renaud T, et al. Investigating the role of cytokines and hepcidin in anemia of inflammation. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Poster #138.
 39. Nairz M, Ferring-Appel D, Schroll A, et al. Iron regulatory proteins mediate macrophage innate immunity against salmonella. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Podium #34.
 40. Kautz L, Nemeth E, Ganz T. The erythroid factor erythroferrone and its role in iron homeostasis. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Podium #30.
 41. Frazer D, Wilkins S, Whitelaw N, et al. Hepcidin-independent iron recycling in a mouse model of haemolytic anaemia. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Podium #32.
 42. Gerhard G, Still Ch, Wood C, et al. Primary hepatic iron overload in extreme obesity is common and not associated with metabolic abnormalities. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Podium #58.
 43. Miyanishi K, Tanaka Sh, Kobune M, et al. Increased hepatic oxidative DNA damage in patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Poster #227.
 44. Kobune M, Kikuchi S, Iyama S, et al. Iron chelation therapy improves oxidative DNA damage in hematopoietic cells derived from transfusion-dependent myelodysplastic syndrome. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Poster #93.
 45. Jones E, Allen A, Evans P, et al. Differences in hepcidin regulation distinguish mild and severe phenotypes of e-beta thalassaemia. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society; 2013. Podium #27.

