

# Диагностика анемий

Гепсидин	68
Ферритин	69
Растворимый рецептор трансферрина	70
Эритропоэтин	70
Антитела к париетальным клеткам желудка	70
Антитела к внутреннему фактору	71

**Ж**елезодефицитные состояния (гипосидерозы) – одно из наиболее распространенных заболеваний человека. Формы их клинических проявлений разнообразны и варьируют от латентных состояний до тяжелых прогрессирующих заболеваний, способных привести к органным и тканевым повреждениям. Анемию упрощенно можно рассматривать как следствие функционального недостатка гемоглобина. Полагают, что четверть населения в мире страдает от анемий. Особый интерес клиницистов представляет выявление латентной фазы анемии, когда ее вторичные эффекты, например, повреждение слизистой оболочки не зашли слишком далеко и существует шанс успешного применения железосодержащих препаратов.

Железодефицитные анемии оказывают неблагоприятное влияние на перинатальные исходы беременности, вызывая нарушение внутриутробного состояния плода, способствуя развитию фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной задержке роста плода (до 25%).

Избыток железа (или гемохроматоз) приводит к еще более катастрофичным последствиям: он провоцирует появление свободных радикалов, которые активно взаимодействуют с клетками. В частности, с клетками таких важных органов, как печень, сердце, поджелудочная железа. В результате возникают тяжелые заболевания – рак и цирроз печени, инсулинозависимый диабет, кардиомиопатия, проблемы с щитовидной железой. Все эти болезни сопутствуют наследственному гемохроматозу.

К современным методам ранней диагностики гипосидероза относятся определение в сыворотке концентрации железа, общей железосвязывающей способности, трансферрина и ферритина.

Определение железа дает представление об уровне транспортируемого железа в плазме крови, связанного с трансферрином. Большие вариации содержания железа в сыворотке, возможность его увеличения при некротических процессах в тканях, снижение при воспалительных процессах ограничивают диагностическое значение этого показателя. Измеряя содер-

жание железа только в сыворотке, нельзя получить информацию о причинах нарушенного обмена. Для этого необходимо определять содержание в крови трансферрина и ферритина.

Недавно был найден гормон, регулирующий содержание железа в организме. По значимости это открытие уже сравнивают с открытием инсулина. Исследование, сделанное в Институте Кошен в Париже и опубликованное в апреле в известном американском журнале «PNAS», может претендовать на Нобелевскую премию по медицине.

## Гепсидин

NEW

Гепсидин является гормоном, регулирующим содержание железа и ответственным за развитие анемий при хронических заболеваниях. Он продуцируется гепатоцитами и относится к белкам острой фазы, участвующим в инфекционных и воспалительных процессах. Уровень гепсидина растет при инфекциях или воспалении и падает при гипоксии или анемии.

Железо может быть токсичным. Оно катализирует образование активных форм кислорода и активирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB. В высоких концентрациях оно повреждает клетки. В связи с этим абсорбция железа должна на-

ходиться под жестким контролем. Гепсидин подает сигнал клеткам крипты поверхности ворсинок. В зависимости от уровня гепсидина энтероциты захватывают больше или меньше железа. При избытке железа печень вырабатывает больше гормона, и он ограничивает абсорбирующую способность энтероцитов. Гепсидин ингибирует не только кишечное всасывание железа, его релиз макрофагами, но и перенос железа через плаценту. Показано, что у нокаутированных мышей при отсутствии мРНК гепсидина содержание железа в крови очень высокое. С другой стороны, трансгенные мыши с повышенной экспрессией гепсидина умирали при рождении с тяжелым дефицитом железа. У людей с гепсидин-продуцирующими аденомами развивается железодефицитная анемия, резистентная к терапии препаратами железа. Мутации в гене гепсидина являются причиной гемохроматозов.

Анемия воспаления вызвана в первую очередь депонированием железа в макрофагах, индуцируемым гепсидином. Связь между воспалением/инфекцией и продукцией гепсидина в печени осуществляется через выработку ИЛ-6.

Помимо регуляции абсорбции железа, гепсидин способен разрушать бактериальные мембраны, создавая неблагоприятное микроокружение для микробов, попавших в кровоток. Гепсидин, индуцируя накопление железа макрофагами, лишает микроорганизмы необходимого компонента для продукции супероксиддисмутазы, которая, в свою очередь, защищает их от кислородных радикалов хозяина.

Появились сообщения об обратной зависимости частоты встречаемости туберкулеза и ревматоидного артрита (РА), которая может быть опосредована избытком гепсидина: возможно, что недоступность железа при РА защищает организм от туберкулеза.

Выявление гепсидина открывает новые возможности для лечения различных расстройств и позволяет сформулировать новые рекомендации, касающиеся использования препаратов железа. Рекомбинантный гепсидин может быть идеальным лекарственным средством для больных ювенильным гемохроматозом и с менее тяжелыми, но более частыми формами гемохроматоза, вызванными мутациями в гене HFE.

При анемиях воспаления, часто устойчивых к терапии эритропоэтином, подавление гепсидина может привести к выходу депонированного в макрофагах железа и, соответственно, нормализации уровня гемоглобина. Это позволит скорректировать недостаток железа в миоглобине и цитохромах.

Необходимо контролировать прием препаратов железа из-за накопления железа макрофагами в синовиальных оболочках, также вызываемого гепсидином. Железо синовиальной оболочки может индуцировать

образование свободных кислородных радикалов, что возможно связано с хроническим характером и тяжестью поражений суставов при РА. Для ревматологов гепсидин является важным инструментом для контроля кинетики железа.

**Регуляция содержания железа и уровня гепсидина**

Поступление: кровь →	Печень →	Выведение: кишечник
Стимуляция или подавление	Продукция гепсидина	Влияние на всасывание железа в кишечнике и иммунитет
1. воспаление/инфекция → ↑ IL-6	↑	↓ всасывания Fe кишечником Врожденный антибактериальный иммунитет
2. Содержание железа в организме ↑: • гемохроматоз • гемосидероз	↑	Депонирование Fe в макрофагах снижает содержание Fe в сыворотке ↓ всасывания Fe кишечником
3. Содержание железа в организме ↓: • кровотечение	↓	↑ Всасывания Fe кишечником Выход Fe из макрофагов
4. Анемия, гипоксемия	↓	↑ Всасывания Fe кишечником
5. Эритропоэз ↑	↓	↑ Всасывания Fe кишечником

**Ферритин**

Ферритин – растворимый в воде комплекс гидроксида железа с белком апоферритином. Он находится в клетках печени, селезенки, костного мозга и ретикулоцитах. В небольших количествах ферритин присутствует в сыворотке крови, где он выполняет функцию транспорта железа от ретикулоэндотелиальных к паренхиматозным клеткам печени. Ферритин является основным белком человека, депонирующим железо. Он содержит 20% общего количества железа в организме. Низкие значения ферритина – это первый показатель уменьшения запасов железа. Определение ферритина в сыворотке крови используется для диагностики и мониторинга дефицита или избытка железа, дифференцированной диагностики анемий, наблюдением за развитием опухолей. Определение ферритина может давать ложноположительные результаты при воспалениях, опухолях, патологии печени, когда его содержание может быть увеличено. Использование определения ферритина в диагностике и мониторинге онкологических заболеваний основано на том, что в отдельных органах и тканях с

новобразованиями (острые миело- и лимфобластные лейкозы, лимфогранулематоз, опухоли печени) нарушается депонирование железа, что приводит к увеличению ферритина в сыворотке, а также усиленному выходу его из клеток при их гибели. Однако наибольшее значение определение ферритина имеет при диагностике нарушений метаболизма железа. Измерения ферритина рекомендуются для групп риска, таких, как доноры крови, беременные женщины, пациенты на гемодиализе и новорожденные.

### Растворимый рецептор трансферрина (sTfR)

Трансферрин относится к бета-глобулинам. Основное место синтеза трансферрина – печень. Из общего количества трансферрина в организме человека только 25-40% содержит железо. Трансферрин способен также связывать ионы других металлов (цинк, кобальт). Определение трансферрина в сыворотке является наиболее достоверным тестом оценки железодефицитных анемий. Необходимо учитывать, что основными причинами снижения его содержания в сыворотке являются торможение синтеза гепатоцитами при хроническом гепатите, циррозе, хронической нефропатии, голодании, неопластических процессах.

Транспорт железа в клетку происходит при взаимодействии комплекса железо-трансферрин со специфическим цитоплазматическим рецептором (TfR). TfR состоит из двух трансмембранных полипептидных цепей. Молекула трансферрина, несущая до двух атомов железа, присоединяется к внешнему, экстрацеллюлярному концу TfR, после чего поглощается клеткой путем эндоцитоза. В сформированной везикуле происходит изменение pH, железо меняет степень окисления (с  $Fe^{3+}$  на  $Fe^{2+}$ ) и, в дальнейшем, используется для синтеза гемоглобина или сохраняется в депонированной форме. Белковая часть трансферрина, освободившись от железа, вместе с TfR выходит на поверхность клетки, где апотрансферрин отделяется и весь цикл повторяется. При повышенной потребности в железе, цикл ускоряется и мембранная экспрессия TfR возрастает. При этом все чаще внешняя (внеклеточная) часть TfR подвергается расщеплению экстрацеллюлярными протеазами. В результате воздействия протеаз от TfR отделяется и попадает в кровь довольно стабильный фрагмент – пептид с молекулярным весом 95 кДа, называемый растворимым рецептором трансферрина (sTfR), концентрацию которого можно определить с помощью иммуноферментного метода. Приблизительно 80% TfR находится на плазматической мембране эритропоэтических клеток. Кроме того, наличие TfR выявлено на клетках плаценты, лимфоци-

тах и даже на некоторых опухолевых клетках. Плотность TfR на поверхности клеток-предшественников эритроцитов повышается по мере дифференцировки вплоть до ретикулоцита, однако на поверхности зрелого эритроцита TfR не обнаружено.

Мониторинг уровня sTfR позволяет определить терапевтический успех применения эритропоэтина. Обычно, при соответствующей стимуляции эритропоэтической системы, sTfR начинает повышаться. При локальном дефиците железа, уровень ферритина и sTfR изменяются разнонаправлено: ферритин снижается, sTfR повышается. При повышении ферритина при хронических воспалениях, опухолях, эффективную потребность железа можно оценить только при определении концентрации sTfR.

### Эритропоэтин (ЭП)

ЭП – основной цитокин, регулирующий образование эритроцитов из незрелых костномозговых предшественников. В отсутствие ЭП нормального развития эритроцитов не происходит. ЭП является гликопротеином с молекулярной массой около 34 кДа. Основным органом, в котором происходит его образование в процессе неонатального развития, является печень. В постнатальном периоде ЭП продуцируется прежде всего почками.

Уровень ЭП повышается у больных, страдающих апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, железодефицитными анемиями (вызванными воздействием цитотоксических агентов типа азидотимидина), врожденными сердечными патологиями, при вторичных полицитемиях (например, гипоксии на больших высотах, хронических обструктивных заболеваниях легких, легочном фиброзе), при ЭП-продуцирующих опухолях (например, гемангиобластомах мозжечка, феохромоцитомах, опухолях почек), при поликистозе почек, после умеренного кровотечения у здорового человека, во время беременности. Снижение уровня ЭП наблюдается у лиц с почечной недостаточностью, лиц, находящихся на гемодиализе, при опухолях (миеломной болезни), при первичных полицитемиях.

### Антитела к париетальным клеткам желудка (АТ-ПКЖ)

Хронический атрофический гастрит и пернициозная анемия часто сопровождаются появлением АТ-ПКЖ. Анемия Бирмера или пернициозная анемия – распространённая причина дефицита витамина  $B_{12}$ , приводящая к функциональным и морфологическим нарушениям эритроцитов и их предшественников, что связано с нарушением синтеза

ДНК. АТ-ПКЖ присутствуют примерно у 90% пациентов с пернициозной анемией, у пациентов с атрофическим гастритом без пернициозной анемии – до 50% и у 33% больных тиреоидитом. Диагностическая ценность тестов, детектирующих АТ-ПКЖ, состоит в использовании их для скрининга больных, у которых выявлена предрасположенность к пернициозной анемии (железодефицитная анемия, эндокринные расстройства, синдром Шегрена). Исследование АТ-ПКЖ более чувствительно, но менее специфично для пернициозной анемии, чем исследование антител к внутреннему фактору.

### Антитела к внутреннему фактору (АТ-ВФ)

Для пернициозной анемии характерно уменьшение синтеза внутреннего фактора и появление АТ-ПКЖ и АТ-ВФ. Внутренний фактор – гликопроте-

ин, который синтезируется исключительно париетальными клетками желудка. Он необходим для транспорта и всасывания витамина В12 в тонком кишечнике. Существуют два типа АТ-ВФ: антитела I типа блокируют кобаламин-связывающий сайт на молекуле внутреннего фактора, предотвращая связывание витамина; антитела II типа блокируют сайт, участвующий в связывании комплекса внутренний фактор-кобаламин с рецепторами кишечника. Патологический результат действия АТ-ВФ один и тот же – отсутствие всасывания кобаламина в кишечнике. АТ-ВФ обнаруживаются у 50-70% пациентов с пернициозной анемией и являются высоко специфичными: нет данных ни об одном истинно положительном результате у здоровых лиц. Однако необходимо отметить, что АТ-ВФ могут присутствовать у 3-6% людей с гипертиреозом или инсулин-зависимым диабетом.

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
409-3004	BCM Diagnostics	Эритропоэтин, 96
416-6005	Orgentec	Ферритин, 96
DTFR1	R&D	Растворимый рецептор трансферрина, 96
416-5310	Orgentec	Антитела к париетальным клеткам желудка, 96
416-6470	Orgentec	Антитела к внутреннему фактору (IF), 96
Re54051	IBL	Гепсидин прогормон, 96