

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Обмен железа в норме

Роль железа в организме:

- входит в состав гемсодержащих белков – гемоглобина, миоглобина и ферментов,
- входит в состав негеминовых ферментов,
- необходимо для активации некоторых энзимов, не содержащих железо.

Железо представлено

в виде двухвалентного иона (Fe^{+2} , ферроформа),
в виде трехвалентного иона (Fe^{+3} , ферриформа)

В обмене железа основной акцент - на сохранение запасов.

Потери железа: через ЖКТ, с ногтями, волосами, мочой, у женщин с кровью.

Необходимость в железе зависит от пола и физиологического состояния.

У женщин детородного возраста, подростков и беременных женщин потребность в железе повышается

Тканевые резервы железа определяются его всасыванием, так как нет регулируемого механизма экскреции железа.

Основное место всасывания железа - проксимальный отдел тонкого кишечника

При дефиците – весь ЖКТ

Лучше всасывается ферроформа (Fe^{+2}) животного железа

Способность железа менять валентность используется организмом для транспорта электронов.

Свободное железо способно инактивировать ферменты, инициировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), вплоть до гибели клетки.

**Железо, поступающее в организм,
находится в связанном с белком состоянии,
что обеспечивает
его транспорт и хранение в нетоксичной форме.**

Депо железа: костный мозг (лабильный пул),
печень (клетки ЕММС),
селезенка

Факторы, влияющие на всасывание железа

Факторы, <i>повышающие</i> всасывание.	Факторы, <i>снижающие</i> всасывание.
Снижение тканевых резервов, в том числе кровопотери. Активация эритропоэза. Тяжелая мышечная работа. Белковая (мясная) диета. Аскорбиновая кислота. Адекватная <i>секреция</i> желудочного сока.	Безбелковая и овощная диета. Снижение <i>секреции</i> желудочного сока. Недостаток витамина С. Образование нерастворимых комплексов (оксалаты, фосфаты, фитиковая кислота сухих завтраков). Образование комплексов с высоким сродством к железу (кофе, чай).

Трансферрин – основной транспортный белок железа. Каждая молекула может связать 2 атома Fe^{3+} . В норме только 1/3 трансферина насыщена железом

Ферритин – основной белок депо железа (3+). Определяется почти во всех тканях, больше всего в печени, селезенке и костном мозге.

Апоферритин (белок без железа) состоит из 24 субъединиц 2-х видов: H и L и в разных тканях отличается по составу субъединиц. Растворим в воде. Основная функция – создание запасов и быстрая мобилизация железа. Не имеет циркадных ритмов

1 нг/мл ферритина соответствует 8 мг железа в организме

Белок острой фазы. Референтные значения отличаются из-за микрогетерогенности белка

Гемосидерин – производное ферритина с более высокой концентрацией железа. Появляется при общей и локальной перегрузке железом. Не растворим в воде. Железо гемосидерина с трудом подлежит мобилизации и практически не используется организмом.

Основные биохимические тесты оценки обмена железа

Название	Референтные пределы	Пояснения
Ферритин (скрининг)	М 15-200 нг/мл Ж 12-150 нг/мл	Определяет запасы железа в организме. Иммунохимия. Нормы зависят от метода исследования
Железо сыворотки	М 9-29 мкмоль/л Ж 7-27 мкмоль/л Дети 7-22 мкМ	Уровень подвержен индивиду-альным циркадным ритмам (колебания от 20% до 100%). Тест наиболее значим при перегрузке и отравлении железом.
ОЖСС или трансферрин	46-90 мкмоль/л	Способность сыворотки in vitro связывать трехвалентное железо СЖСС = ОЖСС – железо сыворотки
Трансферрин или ОЖСС	23-45 мкмоль/л 2-4 г/л	Основной транспортный белок. Определение иммунными методами
СНЖ (степень насыщения железом)	20-55%	$\text{СНЖ (\%)} = \frac{\text{железо (мкмоль/л)}}{\text{ОЖСС (мкмоль/л)}} \times 100\%$
Растворимые рецепторы к трансферрину	Нормы зависят от метода исследования	Дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ Метод ИФА

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА

ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ

Железодефицитные состояния

Снижение концентрации железа в сыворотке крови может быть обусловлено

- железодефицитным состоянием,
- циркадными ритмами или фазой цикла у женщин,
- наличием физиологического или нервного стресса,
- перераспределением железа в организме.

Последнее встречается при инфекционно-воспалительных и системных заболеваниях, которые приводят к снижению содержания железа крови
при сохранении или даже увеличении запасов железа.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА:

повышенная утомляемость, сухость кожи, извращение вкуса, ломкость и выпадение волос, ломкость ногтей, изменение слизистых, мышечная слабость

**Истинное железодефицитное состояние
связано со снижением запасов железа в организме.**

Различают

Предлатентное ЖДС (снижение депонированного железа). Определяется по снижению ферритина

Латентное ЖДС (снижение транспортного железа)
Определяется по росту трансферрина (ОЖСС) и
снижению степени насыщения железом (СНЖ)

ЖДА (снижение железа ферментов и гемоглобина)
микроцитарная гипохромная анемия
Мазок: гипохромия эр., анизоцитоз, пойкилоцитоз

Лабораторные показатели при ЖДС

Показатель	Латентный дефицит	ЖДА
Ферритин (12-200 мкг/л)	↓	↓↓ (<12мкг/л)
ОЖСС (трансферрин)	↑	↑
СНЖ (норма 20-55%)	↓ (< 20)	↓ (< 16)
Сывороточное железо	От N до ↓	От N до ↓
Гемоглобин	N	↓
МСН (норма 28-32 пг)	N	↓ (< 27)
МСV (норма 81-99 фемтол.)	N	↓ (< 85)

При адекватном лечении наблюдается

- субъективное улучшение состояния через 48 часов,
- максимальный ретикулоцитоз через 9-12 дней,
- нормализация гемоглобина через 6-8 недель.

Перегрузка железом

- **Первичный наследственный гемохроматоз** наследственное комплексное нарушение обмена железа. Характеризуется повышенной реабсорбцией железа в кишечнике, не связанной с потребностями организма. Наблюдается рост концентрации железа и отложение железа в органах. Проявляется в зрелом возрасте, у мужчин в 10 раз чаще. Дифференциальная диагностика основана на определении лейкоцитарных антигенов.

- **Вторичный приобретенный гемахроматоз (гемосидероз)**

как осложнение следующих заболеваний:

Гемолитических анемий с внутриклеточным гемолизом и неэффективном эритропоэзом

Талассемий ·

Малярии

Интоксикации тяжелыми металлами (свинец и др.)

- Алкогольного цирроза
- Некоторых видов порфирий
- Повторных гемотрансфузий.

- **Отравление железом**

Отложение железа при гемохроматозе

Орган-мишень	Проявления
Печень	Цирроз
Селезенка	Гемосидероз
Кожа	Меланодермия (бронзовая кожа)
Поджелудочная железа	Бронзовый (сахарный) диабет
Яички	Евнухоидизм
Надпочечники	Надпочечниковая недостаточность

**При разных формах перегрузки железом
его распределение в организме
и клиническая симптоматика различны.**

Лабораторные показатели при перегрузке железом

1. Резкое повышение концентрации ферритина (> 400 мкг/л).
2. Снижение концентрации трансферрина и ОЖСС.
3. Повышение степени насыщения железом СНЖ (80-100%)
4. Рост количества сидеробластов в костном мозге ($>> 20\%$).
5. Повышение содержания железа в сыворотке крови.

**Нормальная концентрация ферритина
всегда свидетельствует об отсутствии перегрузки железом.**

Ферритин – основной белок оценки запасов железа,
не имеющий циркадных ритмов

1нг/мл ферритина соответствует 8 мг железа в организме.

Референтные значения отличаются у разных производителей
При смене тест-систем необходимо корректировать зону нормы

Неспецифические причины изменения содержания ферритина

Состояния	Пояснения
↑ Воспаления, инфекции, стресс (не более 100нг/мл)	Белок острой фазы. Коррелирует с повышением СОЭ и С-реактивного белка
↑ Поражения гепатоцитов (не более 100нг/мл)	Высвобождение ферритина из клеток печени
↑ гематологические и онкологические заболевания (не более 100нг/мл)	Повышенный синтез и высвобождение клеточного ферритина
↓ Гипотиреоз, дефицит вит.С	Причина непонятна

Методы определения

Правила забора крови

В связи с тем, что концентрация железа имеет выраженные циркадные ритмы, а положение тела влияет на уровень высокомолекулярных белков, забор крови производится

- в стандартное время
- при стандартном положении тела
- стандартной процедуре взятия крови из вены
- через 4-5 дней после отмены препаратов железа

Проба: сыворотка или гепаринизированная плазма без следов гемолиза.

Хранение: в холодильнике до нескольких недель.

Определяется железо, находящееся в комплексе с ферритином. Остальные фракции железа очень малы и существенно не влияют на результаты анализа.

**Результат может быть существенно завышен
при попадании железа извне (посуда, вода и др.)**

Этапы определения концентрации железа и ОЖСС

Концентрация железа

1. Освобождение ионов железа из комплекса с трансферрином с помощью кислот или детергентов с депротеинизацией или без нее (последнее предпочтительнее, так как не появляется мутности)
2. Восстановление ферриформы до ферроформы (аскорбиновая кислота, гидрохинон, тиогликолевая кислота, гидроксилламин и др.)
3. Реакция ферроформы железа с комплексоном с образованием окрашенного соединения (батофенантролин, ферразин, хромазурол, нитро-ПАПС и др.).

ОЖСС - способность сыворотки связывать трехвалентное железо

путем насыщения *in vitro* сыворотки FeCl_3 с последующей элиминацией избытка железа комплексоном (гидроксил-карбонатом магния, оксидом алюминия и др.)

Из-за связывания железа альбумином и другими соединениями
измеряемая ОЖСС на 15-20% больше
связывающей способности трансферрина