

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616-053.2-07:616.152.72

Полякова С.И., Анушенко А.О., Баканов М.И., Смирнов И.Е.

АНАЛИЗ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены сведения о патофизиологии обмена железа, генетических предпосылках синдрома перегрузки железом, участии печени в обмене железа. Даны рекомендации по интерпретации параметров обмена железа у детей с заболеваниями печени и критерии диагностики железodefицитных состояний, синдрома перегрузки железом, изменений в обмене железа при печеночной недостаточности и при острой фазе воспаления.

Ключевые слова: обмен железа; перегрузка железом; гиперферритинемия; хронические болезни печени; дети.

S. I. Polyakova, A. O. Anushenko, M. I. Bakanov, I. E. Smirnov

ANALYSIS AND INTERPRETATION OF INDICES OF IRON METABOLISM IN VARIOUS FORMS OF PATHOLOGY IN CHILDREN

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

There are presented data on pathophysiology of iron metabolism, genetic predispositions to the occurrence of iron overload syndrome, participation of the liver in iron metabolism. There are recommendations on the interpretation of the parameters of iron metabolism in children with liver disease and diagnostic criteria for iron deficiency states, iron overload syndrome, changes in the metabolism of iron in hepatic failure and acute phase of inflammation.

Key words: iron metabolism; iron overload; hyperferritinemia; chronic liver disease; children.

Современные знания о всасывании, регуляции и утилизации железа основаны на новых данных о метаболизме этого незаменимого металла и вариантах его изменений. Транспортную функцию по доставке железа выполняет главный железотранспортный белок трансферрин, а запасается и хранится железо в ферритине. Кроме того, в метаболизме железа принимает участие лактоферрин – железосвязывающий белок нейтрофилов и эпителиальных секретов [1–4].

Для гомеостаза железа в организме особое значение имеют высокоспециализированные энтероциты дуоденального отдела кишечника, которые координируют абсорбцию и транспорт железа ворсинками. При этом жизненный цикл энтероцитов обеспечивает процессы, необходимые для поддержания баланса железа. К белкам, участвующим в абсорбции и регуляции гомеостаза железа в энтероцитах, относятся: ферропортин, дуоденальный двухвалентный металлотранспортер (DMT1), дуоденальный транспортер цитохром В (DcytB), гефестин, Fe-ответственные элементы (iron-responsive elements – IRE), Fe-регуляторный белок (ironregulator-protein – IRP), а также регуляторный пептид гепсидин [5–8].

Гепсидин является гормоном, регулирующим содержание железа и ответственным за развитие анемий при хронических заболеваниях. Он продуцируется гепатоцитами и относится к белкам острой фазы. Уровень гепсидина растет при инфекциях

или воспалении и падает при гипоксии или анемии. 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. Анемия воспаления вызвана в первую очередь депонированием железа в макрофагах, индуцируемым гепсидином. Связь между воспалением/инфекцией и продукцией гепсидина в печени осуществляется интерлейкином-6 (IL-6). При анемиях воспаления, часто устойчивых к терапии эритропоэтином, подавление продукции гепсидина может привести к выходу депонированного в макрофагах железа и соответственно нормализации уровня гемоглобина. Это позволит скорректировать недостаток железа в миоглобине и цитохромах. Гиперпродукция гепсидина во время инфекции и воспаления может быть ответственна за анемию воспаления или анемию хронических заболеваний (АХВЗ) [7, 8].

Другой белок – переносчик железа (DMT1) – двухвалентный металлотранспортер обеспечивает альтернативный физиологический путь поступления железа. Ферропортин, взаимодействуя с гепсидином, обеспечивает перенос железа из эпителиоцита в плазму, а далее в макрофаги, энтероциты, гепатоциты, плаценту. Основное железо, необходимое организму для процессов синтеза, поступает из макрофагов при его рециркуляции из стареющих эритроцитов. Этот процесс осуществляется ферропортином, гемовой оксидазой, дуоденальным транспортером двухвалентных металлов (DMT1), а регулируется несколькими протеинами, к числу которых относятся белок наследственного

Для корреспонденции: Полякова Светлана Игоревна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИЦЗД РАМН

гемохроматоза (HFE), железосвязывающие элементы (IRE) и железосвязывающий протеин (IRP) [5, 6].

Следует отметить, что подавляющее большинство исследований обмена железа у детей касается дефицита железа (ДЖ), тогда как альтернативное состояние – перегрузка железом (ПЖ) – является не менее актуальной проблемой и, по нашему мнению, недо-статочно освещено в литературе и известно практи-кующим врачам [9–12].

У детей в зависимости от возраста потребность в железе различна. До 6-месячного возраста расходуется запас железа из фетального гемоглобина. Содержа-ние железа в рационе с учетом биодоступности (от 3 до 25%) должно составлять в возрасте до 1 мес 1,5 мг, 1–3 мес 5 мг, 4–6 мес 7 мг, 7 мес – 3 года 10 мг, старше 3 лет 1 мг на каждый килограмм массы тела.

Установлено, что частота ДЖ у школьников дости-гает 82% [3, 13]. У девочек-подростков причинами развития ДЖ могут быть повышенная потребность в железе в период пубертатного роста, наступление менархе или ограниченное поступление железа с пи-щей, что часто приводит к развитию латентного ДЖ или даже железодефицитным анемиям (ЖДА). Ча-стота ДЖ у девочек-подростков оценивается в 9–40% в зависимости от популяции и критериев определе-ния ДЖ.

Для подтверждения диагноза ЖДА информатив-ными лабораторными параметрами являются: умень-шение уровня гемоглобина, сниженный цветовой показатель крови, гипохромия и изменение разме-ров эритроцитов (снижение MCH и MCV), а также уменьшение содержания сывороточного ферритина (менее 50 мкг/л у детей до 1 года, менее 15 мкг/л у детей старше 3 лет), который характеризует депони-рованный (тканевой) фонд железа [3, 5, 13].

Патогенное действие избытка железа обуслов-лено его способностью к образованию свободных радикалов (реакция Фентона) [4, 9]. Цепная ре-акция перекисного окисления приводит к обра-зованию вторичных и третичных радикалов, что обуславливает повреждение биомембран и гибель клеток. При этом повышенная экспрессия транс-формирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1) усили-вает синтез коллагена, что приводит к формирова-нию фиброза, цирроза печени. Эти молекулярные механизмы детально описаны у больных с клини-чески сформированным гемохроматозом и дока-занной ПЖ [14, 15].

Возросшая активность в исследовании ПЖ связа-на с новыми данными о высокой распространенно-сти наследственного гемохроматоза (НГ) как частой причины первичной ПЖ и обнаружением новых му-таций в генах, регулирующих обмен железа, а также с прогрессом в представлениях о заболеваниях, ас-социированных с избытком железа [5, 6, 8]. При НГ всасывается до 5 мг/сут железа вместо 1 мг/сут для поддержания оптимального баланса. Поскольку од-ним из механизмов утилизации избытка железа яв-ляется его накопление, токсические концентрации, составляющие 20 г железа для взрослого человека, накапливаются в течение 20 лет или более. Раннее обнаружение ПЖ позволяет ограничивать его посту-

пление и удалять излишки на обратимой доцирротич-еской стадии.

При ПЖ возникает дефицит транспортных бел-ков, в первую очередь трансферрина. Другой ее причиной кроме гиперабсорбции железа, может быть посттрансфузионная ПЖ, отложение железа при гемолитических кризах (чаще – талассемии, серповидно-клеточной анемии, анемии Блекфена–Дайемонда). Гемолитическая и ятрогенная транс-фузионная ПЖ клинически протекает гораздо тяже-лее, приводит к поражению сердца, печени, вплоть до цирроза, и полиорганной недостаточности уже в детском возрасте, требует назначения хелаторов же-леза и обычно не вызывает диагностических труд-ностей [12, 13, 16, 17].

Кроме дефицита и избытка железа, описано со-стояние гиперферритинемии при острых воспали-тельных реакциях, которое не является в прямом смысле нарушением обмена железа [13, 14].

Содержание ферритина в организме зависит от возраста и пола [3, 13, 18, 19]. По мере увеличе-ния уровня длительно не используемый ферритин теряет свою пространственную структуру и стано-вится нерастворимым в воде гемосидерином, же-лезо из которого практически не утилизируется. Поэтому гемосидероз тканей – синоним «синдро-ма ПЖ» (iron overload syndrome), когда органы и ткани подвергаются токсическому воздействию ра-дикалов и перекисей с формированием фиброза и цирроза [20–23]. Гиперферритинемия без высокой сатурации трансферрина не несет такой опасности, так как железа в апоферритине нет, а его уровень нормализуется по мере купирования остроты вос-паления.

Синдром ПЖ (СПЖ) может быть первичным и вторичным [16, 24, 25].

Обмен железа определяется при исследова-нии пяти параметров: 1) железа сыворотки крови; 2) ферритина; 3) трансферрина; 4) общей железос-вязывающей способности сыворотки (ОЖССС); 5) сатурации трансферрина железом, или степени насы-щения трансферрина железом (СНТЖ). Последний показатель является расчетным и представляет собой отношение сывороточного железа к общей железос-вязывающей способности сыворотки крови, в норме СНТЖ не превышает 40%. Большинство исследо-вателей считают повышенной степень насыщения трансферрина более 42%. На доклинической стадии маркером избытка железа является СНТЖ > 45% [13, 26–28].

При значениях СНТЖ выше 50% у женщин и 60% у мужчин специфичность СНТЖ для диагностики НГ возрастает до 0,93, чувствительность – до 0,92 с вероятностью положительного результата 86%. При клинически сформированном НГ СНТЖ становится близкой к 100% и даже больше [27, 29].

Ферритин отражает запасы железа в организме. Установлено, что на доклинической стадии НГ даже у гомозигот уровень ферритина не превышает 600 мг/л. При исследовании гетерозигот установлено, что они имели достоверно более высокую сатурацию транс-феррина, чем в норме. У 26% мужчин уровень фер-

Таблица 1

Число детей с нарушениями обмена железа при различных формах патологии

Нозологическая форма	Нормальный обмен железа	Анемия	Острая фаза воспаления и печеночная недостаточность	ПЖ	Итого
Болезнь Вильсона	4	6	2	5	17
Цирроз, печеночная недостаточность	1	1	9	2	13
Аутоиммунный гепатит	4	5	2	2	13
Вирусный гепатит	9	3	1	7	20
Криптогенный гепатит	2	3	4	3	12
Гликогеновая болезнь	3	4	0	3	10
Другие заболевания	3	3	11	3	20
Гомозиготы НГ	2	0		12	14
Всего ...	28 (24)	25 (21)	29 (24)	37 (31)	119

Примечание. В скобках – проценты.

ритина был выше 200 мг/дл и у 32 % женщин – выше 150 мг/дл [13, 26, 30].

При выраженной ПЖ содержание трансферрина постепенно снижается по механизму обратной связи. Однако значение трансферрина в комплексной диагностике ПЖ у детей пока еще не определено.

В качестве фенотипических критериев ПЖ, в частности у взрослых больных НГ, предлагаются следующие показатели: 1) ферритин сыворотки крови более 300 нг/мл у мужчин и 200 нг/мл у женщин; 2) сатурация трансферрина железом более 50%; 3) снижение содержания трансферрина менее 200 мг/дл [24, 30].

У детей в возрасте 1–9 лет нормальное содержание ферритина в сыворотке составляет 10–55 нг/мл, у девочек от 10 до 19 лет – 6–40 нг/мл, у мальчиков 10–19 лет – 23–70 нг/мл. Было показано также, что при НГ у детей в возрасте 10–17 лет уровень ферритина более 100 нг/мл может считаться повышенным, что совпадает с нашими данными [13, 26].

Таким образом, современные данные о метаболизме железа свидетельствуют, что избыток железа в организме приводит к более тяжелым и необратимым последствиям, чем его дефицит [24, 30, 31].

В связи с тем что печень является главным депо железа и в случаях ПЖ страдает в первую очередь, нами были изучены основные параметры обмена железа у детей с различными формами патологии печени, анализ и интерпретация которых необходимы для оптимизации терапевтических возможностей.

Материалы и методы

В клинических условиях было комплексно обследовано 119 детей с диффузными заболеваниями печени в возрасте от 5 мес до 17 лет – 75 мальчиков и 44 девочки. Распределение по нозологическим формам и вариантам обмена железа представлено в табл. 1. Концентрации железа в сыворотке крови и общая железосвязывающая способность сыворот-

ки (ОЖССС) определялись с применением наборов Iron/Tibs Beckman (США). Содержание ферритина и трансферрина в сыворотке крови определяли иммунотурбодиметрическим методом с помощью коммерческих наборов реагентов. Исследования указанных параметров обмена железа были проведены с помощью аналитической системы SYNCHRON® CX-4-Pro System. Степень насыщения трансферрина железом (СНТЖ) определяли расчетным путем как отношение Fe/ОЖССС·100%. Все полученные данные обработаны статистически с использованием программы Statistica 6.1.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что нормальные показатели обмена железа определяются у 24% (28 из 119) детей с диффузными заболеваниями печени (табл. 2) [13, 30].

Сочетание гиперферритинемии с нормальным или низким уровнем трансферрина с сидеропенией было похоже на состояние обмена железа при острой фазе воспаления, но таковым не являлось у 9 человек, в связи отсутствием маркеров острого воспаления. Учитывая выявленный дефицит железотранспортных белков, а именно низкую экспрессию трансферрина и неадекватный эритропоэз нами была выделена группа, условно названная «печеночная недостаточность» (9 детей), и группа «острая фаза воспаления» (20 детей).

Интерпретация измененных параметров обмена железа не может быть однозначной. Было замечено, что даже при явном дефиците железа: низком гемоглобине, микро- и анизоцитозе, содержании трансферрина выше 400 мг/дл у детей отмечался высокий уровень сывороточного железа на фоне обычной диеты (при отсутствии в схемах терапии препаратов железа), что, возможно, обусловлено компенсаторной гиперabsорбцией железа и низкой утилизацией

Таблица 2

Показатели обмена железа при различных вариантах обмена железа у детей с диффузными заболеваниями печени

п/п	Вариант обмена железа	Железо, мкмоль/л	ОЖССС, мкмоль/л	Трансферрин, мг/дл	Ферритин, нг/мл	СНТЖ, %
1	Норма	23,05 ± 0,89	72,59 ± 2,38	254,05 ± 15,85	56,26 ± 13,61	32,71 ± 2,02
2	Анемия	8,44 ± 0,89	79,10 ± 3,13	319,0 ± 18,55*	30,01 ± 6,29	10,7 ± 0,99*
3	Печеночная недостаточность	15,13 ± 2,04	64,74 ± 6,82	203,89 ± 33,0	57,8 ± 23,03	25,56 ± 4,73
4	Острая фаза воспаления	28,62 ± 3,02	70,61 ± 3,61	236,9 ± 14,67	229,5 ± 38,87	41,57 ± 3,93
5	СПЖ	34,07 ± 2,42	70,89 ± 1,88	217,26 ± 11,86	126,56 ± 15,59	48,80 ± 3,38
	<i>p</i> 1–2	< 0,001	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,001
	<i>p</i> 1–3	< 0,01		> 0,05	< 0,05	> 0,05
	<i>p</i> 1–4	> 0,05		> 0,05	> 0,05	< 0,05
	<i>p</i> 1–5	< 0,001		> 0,05	< 0,01	< 0,001

Примечание.* – достоверным признаком анемии, отличающим его от остальных вариантов обмена железа, являются высокий уровень трансферрина и его низкая сатурация ($p < 0,01$ в сравнении с другими состояниями).

железа костным мозгом при хронической патологии печени [12, 18, 22].

Диагностика железодефицитного состояния не вызывала сомнений у 21% обследованных больных (25 детей из 119) (см. табл. 2).

Выявлено также, что содержание сывороточного железа повышается не только при СПЖ, но умеренно при острой фазе воспаления [14, 32]. Дефицит сывороточного железа ниже 10 мкмоль/л является патогномичным для железодефицитного состояния, но в ряде случаев было отмечено, что при ЖДА на фоне гиперadsорбции железа может быть выявлено повышение уровня железа в сыворотке (более 30 мкмоль/л), что лишь подтверждает необходимость комплексного исследования обмена железа [6, 13, 27].

Другим информативным параметром ЖДА является повышение содержания трансферрина – белка, который синтезируется печенью и имеет специфические к нему рецепторы практически во всех органах и тканях, утилизирующих и депонирующих железо. Чем выше уровень трансферрина, тем выше потребность в железе. Низкий (менее 206 мг/дл) уровень трансферрина был отмечен у 6 (67%) из 9 детей с печеночной

недостаточностью, у 17 (46%) детей с СПЖ и даже у 4 (16%) из 25 детей с анемией, что было связано с хроническим заболеванием печени [4, 13, 15, 30].

У тяжелых больных при обмене железа, соответствующего острой фазе воспаления, можно было ожидать, согласно данным исследований у взрослых, снижение уровня трансферрина, но это не было достоверно подтверждено. Характерное снижение трансферрина в диапазоне 115–206 мг/дл (в среднем $172,7 \pm 8,6$ мг/дл) было выявлено нами у 9 (45%) детей из 20 с острой фазой воспаления, у остальных 11 (55%) детей этой группы отмечался нормальный уровень трансферрина в диапазоне от 224 до 354 мг/дл, при средних значениях $285,1 \pm 12,3$ мг/дл. Через 2 нед в этих двух подгруппах средние значения трансферрина не различались. Тем не менее, учитывая быстрое восстановление уровня этого белка, а также гиперферритинемию с нормальной сатурацией трансферрина дети были включены именно в эту группу (см. рисунок).

Наиболее значительные колебания ферритина отмечались у детей с острой фазой воспаления, выше 100 нг/мл – у 13 (65%) детей, из них у 8 (40%) выше 300 нг/мл.

Ранее было показано, что при острых воспалительных состояниях экспрессия ферритина резко возрастает, что позволяет рассматривать его наряду с С-реактивным белком (СРБ) церулоплазмином, трансферрином как острофазный белок [15]. Для острой фазы воспаления характерно параллельное снижение трансферрина, который называют негативным белком острой фазы воспаления. Дифференциальный диагноз гиперферритинемии вследствие острого воспаления заключается в обнаружении других маркеров воспаления (лихорадке, лейкоцитозе, ускоренной СОЭ, положительных СРБ, ревматоидном факторе, прокальцитонинном тесте, гиперфибриногенемии, гипергаммаглобулинемии, гиперцерулоплазминемии и др.) и отсутствии высокой сатурации трансферрина [13]. Особенностью



Частота вариантов обмена железа у 119 детей с диффузными заболеваниями печени.

Таблица 3
Типичные взаимоотношения показателей при различных вариантах обмена железа

	СНТЖ	Ферритин	Трансферрин
Норма у детей	20–40%	20–100 нг/мл	206–360 мг/дл
ЖДА	↓↓	↓↓	↑↑
СПЖ	↑↑	N/↑	N/↓
Острая фаза воспаления	N/↑	↑↑↑	N/↓
Печеночная недостаточность	N/↓	N/↑	↓↓

гиперферритинемии при остром воспалении является то, что под действием провоспалительных интерлейкинов экспрессируется сферическая молекула – оболочка ферритина (апоферритин), которая не заполнена железом (в форме фосфат-гидроокиси железа (Fe^{+3}), апоферритин имеет меньшую молекулярную массу, но методы, используемые для определения уровня ферритина, не отличают ферритин от апоферритина.

Определяющим критерием ПЖ была сатурация трансферрина, в группе детей с ПЖ уровень ферритина более 100 нг/мл был выявлен у 24 (65%) из 37 детей, у 6 (16%) детей выше 200 нг/мл и у 1 (2,7%) ребенка 300 нг/мл.

Патогенез ПЖ у гепатологических больных с мутациями или без таковых не совсем ясен, большинство исследователей склоняются к трем механизмам [11, 19, 32]:

1) перераспределению железа при формировании портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности с нарушением экспрессии белков, участвующих в обмене железа (гепсидина в первую очередь, трансферрина, церулоплазмина и др.);

2) угнетению костно-мозгового кроветворения вследствие печеночной недостаточности и нарушению утилизации железа из рециркулирующих эритроцитов (несовершенный эритропоэз) и под влиянием эритроидного регулятора экспрессии DMT1, что приводит к гиперабсорбции двухвалентных металлов, и железа в частности [1, 5];

3) гиперабсорбции пищевого железа вследствие нарушения контроля всасывания и распределения железа (гемохроматозы I–IV типов, гипоцерулоплазминемии, а- и гипотрансферринемии, низкое содержание гепсидина); а также в результате злоупотребления препаратами железа, гемотрансфузиями, витаминами С, В₁₂, фолиевой кислотой [19].

Из обследованных нами 37 детей с ПЖ были генотипированы по трем частым мутациям НГ (H63D, C282Y, S65C): 12 детей являлись гомозиготами и компаунд-гетерозиготами по мутациям в гене HFE наследственного гемохроматоза, что составило 32%,

и 17 детей были гетерозиготами НГ с сопутствующими другим заболеваниям печени, у 8 детей мутаций не выявлено, а СПЖ был обусловлен циррозом печени с портальной гипертензией.

Эти данные свидетельствуют, что гиперферритинемия у детей чаще обусловлена островоспалительными реакциями, не сопровождается высокой сатурацией трансферрина и не связана с СПЖ [12, 13, 30].

СНТЖ является самым информативным показателем статуса железа в организме и может быть использована для скрининга патогенетически значимых нарушений обмена железа – анемии и СПЖ, так как терапия при этих формах патологии диаметрально противоположна [4, 9, 11, 32].

Таким образом, полученные нами данные показывают, что состояние обмена железа у детей, в том числе с болезнями печени, может быть не только дефицитным или избыточным, но изменяется также при воспалении, зависит от сохранности белковосинтетической функции печени и экспрессии железотранспортных белков. Для определения статуса железа необходимо комплексное исследование целого ряда параметров, а именно уровня трансферрина, ферритина, СНТЖ и ОЖССС, что схематично отражено в табл. 3. Нарушение этого правила или переоценка изменений одного из параметров обмена железа без учета формы патологии может привести к диагностической ошибке.

Для каждого варианта обмена железа нами определена комбинация специфических признаков. Так, для ранней стадии СПЖ наиболее информативными являются показатели СНТЖ > 45%, сидеремия > 30 мкмоль/л, умеренная гиперферритинемия (> 100 нг/мл).

Изменения параметров обмена при ЖДА обычно не представляют трудностей в оценке и характеризуются снижением СНТЖ до 10–20% при латентном и менее 9% при явном дефиците железа, гипоферритинемией менее 20 нг/мл и повышением уровня трансферрина более 360 мг/дл.

Для острой фазы воспаления характерны гиперферритинемия с нормальной сатурацией трансферрина, нормальное или небольшое снижение трансферрина, уровень сывороточного железа и ОЖСС в пределах референсных значений. Важно подчеркнуть, что наличие других маркеров острого воспаления является определяющими (лихорадка, ускоренная СОЭ, лейкоцитоз, положительные СРБ (с которым установлена самая тесная связь) и прокальцитонинотест, гипериммуноглобулинемия, гиперфибриногенемия и др.), а исследование обмена железа может быть полезно для коррекции терапии, выбора лекарственных средств – стимуляторов эритропоэза или железосодержащих препаратов. У детей с декомпенсированным циррозом печени отмечены разнонаправленные колебания показателей обмена железа, в трактовке которых необходимо учитывать анамнестические данные, в частности терапию препаратами железа, гемотрансфузии при вторичном гемохроматозе, этиологию цирроза, его осложнения. Так, при портальной гипертензии отмечается перераспределение запасов железа, связанное с явлениями

гиперспленизма, гемолиза и другими, как правило, гепсидином опосредованными патогенетическими механизмами [1, 11, 13, 30]. Одной из весомых причин первичной ПЖ у детей с циррозом печени является наличие мутаций НГ [18, 26, 29]. Показаниями к молекулярно-генетическому исследованию НГ являются сатурация трансферрина выше 42%, снижение уровня трансферрина ниже 206 мг/дл. Гиперферритинемия выше 100 нг/мл является дополнительным основанием для молекулярно-генетического исследования, но и нормальный уровень ферритина не исключает возможности формирования доклинического гемохроматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dao M.C., Meydani S.N. Iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin. *Adv. Nutr.* 2013; 4 (6): 602–17.
2. Sch@onnagel B.P., Fischer R., Nielsen P., Grosse R., Adam G., Yamamura J. Iron quantification in iron overload disease using MRI. *Rofo.* 2013; 185 (7): 621–7.
3. Perng W., Mora-Plazas M., Marin C., Villamor E. Iron status and linear growth: a prospective study in school-age children. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013; 67 (6): 646–51.
4. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (2): 394–400.
5. Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева Н.В., Мамукова Ю.И., Цыбульская М.М. Регуляция метаболизма железа. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2006; 6: 94–8.
6. Hare D., Ayton S., Bush A., Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front. Aging Neurosci.* 2013; 5: 34.
7. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1823 (9): 1434–43.
8. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013; 2013: 1–8.
9. Gilles A. Iron's ups and downs. *Rev. Med. Brux.* 2013; 34 (4): 328–34.
10. Zhao N., Zhang A.S., Enns C.A. Iron regulation by hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (6): 2337–43.
11. Hider R.C., Kong X. Iron: effect of overload and deficiency. *Met. Ions Life Sci.* 2013; 13: 229–94.
12. Полякова С.И., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Сурков А.С., Сенякович В.М., Баканов М.И. Изменения активности матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом перегрузки железом. *Российский педиатрический журнал.* 2010; 3: 22–6.
13. Полякова С.И., Потапов А.С., Баканов М.И. Ферритин: референсные значения у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2008; 2: 4–8.
14. Beutler E., Hoffbrand A.V., Cook J. Iron deficiency and overload. *Hematology.* 2003; 1: 40–52.
15. Deugnier Y., Brissot P., Loreal O. Iron and the liver: update 2008. *J. Hepatol.* 2008; 48: 113–23.
16. Harada Y., Iwai M., Kakusui M., Mori T. et al. Activated hepatic stellate cells participate in liver fibrosis in a patient with transfusional iron overload. *J. Gastroenterol.* 1998; 33 (5): 751–4.
17. Сметанина Н.С. Лечение посттрансфузионной перегрузки железом. *Детская больница.* 2009; 1: 43–6.
18. Полякова С.И. Семейный анамнез детей с мутациями наследственного гемохроматоза. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 7 (3): 52–6.
19. Lockitch G., Halstead A., Wadsworth L. Age- and Sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin. Chem.* 1988; 34 (8): 1625–8.
20. Porter J.B. Practical management of iron overload. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 239–52.
21. Ramm G.A., Ruddell R. Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis. *Semin. Liver Dis.* 2005; 25 (4): 433–49.

22. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Кучеренко А.Г., Туманова Е.Л. Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6 (2): 31–4.
23. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Туманова Е.Л. Динамика маркеров фиброобразования при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2009; 3: 23–7.
24. Barton J., Edwards C. *Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment.* Cambridge University press; 2000.
25. Leitman S.F. Hemochromatosis: the new blood donor. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013; 2013: 645–50.
26. Литвинова М.М. Генетическая гетерогенность и фенотипическое разнообразие гемохроматоза у лиц молодого возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
27. Moyer T.P., Highsmith W.E., Smyrk T.C., Gross J.B. Jr. Hereditary hemochromatosis: laboratory evaluation. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412 (17–18): 1485–92.
28. Chang J.S., Lin S.M., Huang T.C., Chao J.C., Chen Y.C., Pan W.H., Bai C.H. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome: a population-based study. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2013; 22 (3): 400–7.
29. Кулагина Е.А. Фенотипические проявления генотипа HFE у больных хроническим гепатитом С с синдромом перегрузки железом. *Бюллетень СО РАМН.* 2006; 122 (4): 154–9.
30. Полякова С.И., Журкова Н.В. Первичные гемохроматозы. *Российский педиатрический журнал.* 2008; 3: 36–42.
31. Waldvogel-Abramovski S., Waeber G., Gassner C., Buser A., Frey B.M., Favrat B., Tissot J.D. Iron and transfusion medicine. *Blood Rev.* 2013; 27 (6): 289–95.
32. Herbert V., Jayatilleke E., Shaw S., Rosman A. et al. Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation. *Stem Cells.* 1997; 15 (4): 291–6.

REFERENCES

1. Dao M.C., Meydani S.N. Iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin. *Adv. Nutr.* 2013; 4 (6): 602–17.
2. Sch@onnagel B.P., Fischer R., Nielsen P., Grosse R., Adam G., Yamamura J. Iron quantification in iron overload disease using MRI. *Rofo.* 2013; 185 (7): 621–7.
3. Perng W., Mora-Plazas M., Marin C., Villamor E. Iron status and linear growth: a prospective study in school-age children. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013; 67 (6): 646–51.
4. Ganz T. Molecular control of iron transport. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (2): 394–400.
5. Kazyukova T.V., Levina A.A., Tsvetaeva N.V., Mamukova Yu.I., Tsybul'skaya M.M. Regulation of iron metabolism. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2006; 6: 94–8. (in Russian)
6. Hare D., Ayton S., Bush A., Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front. Aging Neurosci.* 2013; 5: 34.
7. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1823 (9): 1434–43.
8. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013; 2013: 1–8.
9. Gilles A. Iron's ups and downs. *Rev. Med. Brux.* 2013; 34 (4): 328–34.
10. Zhao N., Zhang A.S., Enns C.A. Iron regulation by hepcidin. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (6): 2337–43.
11. Hider R.C., Kong X. Iron: effect of overload and deficiency. *Met. Ions Life Sci.* 2013; 13: 229–94.
12. Polyakova S.I., Kucherenko A.G., Smirnov I.E., Potapov A.S., Surkov A.S., Senyakovich V.M., Bakanov M.I. Changes in the activity of matrix metalloproteinases and their inhibitors in children with iron overload. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2010; 3: 22–6. (in Russian)
13. Polyakova S.I., Potapov A.S., Bakanov M.I. Ferritin: reference values in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2008; 2: 4–8. (in Russian)
14. Beutler E., Hoffbrand A.V., Cook J. Iron deficiency and overload. *Hematology.* 2003; 1: 40–52.
15. Deugnier Y., Brissot P., Loreal O. Iron and the liver: update 2008. *J. Hepatol.* 2008; 48: 113–23.

16. Harada Y., Iwai M., Kakusui M., Mori T. et al. Activated hepatic stellate cells participate in liver fibrosis in a patient with transfusional iron overload. *J. Gastroenterol.* 1998; 33 (5): 751–4.
17. Smetanina N.S. Treatment of post-transfusion of iron overload. *Detskaya bolnitsa.* 2009; 1: 43–6. (in Russian)
18. Polyakova S.I. Family history of children with mutations in hereditary hemochromatosis. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2010; 7 (3): 52–6. (in Russian)
19. Lockitch G., Halstead A., Wadsworth L. Age- and Sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin. Chem.* 1988; 34 (8): 1625–8.
20. Porter J.B. Practical management of iron overload. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 239–52.
21. Ramm G.A., Ruddell R. Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis. *Semin. Liver Dis.* 2005; 25 (4): 433–49.
22. Surkov A.N., Smirnov I.E., Potapov A.S., Kucherenko A.G., Tumanova E.L. Features of monitoring of fibrosis and cirrhosis in children with chronic liver disease. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2009; 2: 31–4. (in Russian)
23. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Tumanova E.L. Dynamics markers of fibrosis in chronic liver diseases among children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2009; 3: 23–7. (in Russian)
24. Barton J., Edwards C. Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment. Cambridge University press; 2000.
25. Leitman S.F. Hemochromatosis: the new blood donor. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013; 2013: 645–50.
26. Litvinova M.M. Genetic heterogeneity and phenotypic diversity of hemochromatosis at young age: Diss. 2009; 24. (in Russian)
27. Moyer T.P., Highsmith W.E., Smyrk T.C., Gross J.B. Jr. Hereditary hemochromatosis: laboratory evaluation. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412 (17–18): 1485–92.
28. Chang J.S., Lin S.M., Huang T.C., Chao J.C., Chen Y.C., Pan W.H., Bai C.H. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome: a population-based study. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2013; 22 (3): 400–7.
29. Kulagina E.A. Phenotypic manifestation of the genotype HFE in chronic hepatitis C patients with the syndrome of iron overload. *Byulleten' SO RAMN.* 2006; 122 (4): 154–9. (in Russian)
30. Polyakova S.I., Zhurkova N.V. Primary hemochromatosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2008; 3: 36–42. (in Russian)
31. Waldvogel-Abramovski S., Waeber G., Gassner C., Buser A., Frey B.M., Favrat B., Tissot J.D. Iron and transfusion medicine. *Blood Rev.* 2013; 27 (6): 289–95.
32. Herbert V., Jayatilleke E., Shaw S., Rosman A. et al. Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation. *Stem Cells.* 1997; 15 (4): 291–6.

Поступила 27.03.14
Received 27.03.14

Сведения об авторах:

Анушенко Антон Олегович, аспирант ФГБУ НИЦЗД РАМН; **Баканов Михаил Иванович**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. клинической биохимии НИЦЗД РАМН; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru