

В.К. Кондратюк, д.м.н., професор, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ; К.О. Кондратюк, к.м.н., кафедра ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Залізодефіцитні стани крізь призму доказової медицини: дані останніх досліджень

Залізо – один із 15 життєво необхідних мікроелементів, які відіграють вагомую роль у процесах метаболізму, росту та проліферації клітин. За останні роки досягнуто значного прогресу у вивченні механізмів регуляції метаболізму заліза, фізіологічної та патологічної ролі цього мікроелемента в організмі людини [1, 2].



В.К. Кондратюк



К.О. Кондратюк

В організмі здорової людини міститься близько 3-5 г заліза. Із цієї кількості більшість заліза (2100 мг) входить до складу клітин крові та кісткового мозку, 600 мг міститься в макрофагах різних типів, 1000 мг – у клітинах печінки й лише близько 400 мг заліза входить до складу інших клітин організму. Практично все метаболічно активне залізо знаходиться у зв'язаному з білками стані; вільні іони заліза, якщо й присутні, то в украї низьких концентраціях. Ідентифіковано понад 20 білків, що беруть участь у метаболізмі заліза, з яких основними є трансферин (ТРФ), трансферинові рецептори, феритин, білки-транспорттери (DMT1, фероксиди та гепсидин) [1-3].

В організмі людини залізо не синтезується. В антенатальний період плід отримує близько 300 мг заліза через плаценту від матері. Після народження дитини стартовий запас заліза швидко збільшується за рахунок надходження харчового заліза: спочатку – з лактоферину молочних продуктів, згодом – за рахунок гемового заліза та заліза рослинних продуктів [3, 4].

Щоденна втрата заліза є надзвичайно низькою (близько 1 мг/добу); здебільшого його втрата здійснюється за рахунок десквамації епітеліальних клітин кишечника та шкіри, виведення з жовчю та сечею. Компенсація цих втрат має фундаментальне значення; вміст заліза підтримується на постійному рівні шляхом заміщення неминучих втрат через абсорбцію заліза з їжі. При порушенні цього балансу розвивається залізодефіцитний стан або перевантаження залізом (гемохроматоз) [4].

Як відомо, в харчових продуктах містяться 2 типи заліза – гемове (червоне м'ясо) та негемове (іонізоване – овочі, фрукти, зернові культури). При середньому надходженні з їжею 10-20 мг заліза на добу в здорової людини близько 1-2 мг абсорбується в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) [3].

Механізм інтестинальної абсорбції заліза з їжі являє собою складний процес, який регулюється загальним умістом заліза в організмі, еритропоетичною активністю та вираженістю гіпоксії. Найінтенсивніше цей процес відбувається в дванадцятипалій і початкових відділах тонкої кишки. Шлунок відіграє лише незначну роль у засвоєнні заліза, адже в ньому абсорбується не більше 1-2% цього мікроелемента від загальної кількості, що надходить [3-5].

Абсорбція негемового заліза через апікальну та базолатеральну мембрани епітеліальних клітин здійснюється специфічним транспорттером – інтестинальним дивалентним катіоном DMT1 (divalent metal transporter 1), при цьому атоми тривалентного заліза (Fe^{3+}), що надійшли з їжею, спочатку редукуються в атоми дивалентного (Fe^{2+}) ферментом фериредуктазою, а потім захоплюються DMT1. У базолатеральній мембрані ентероциту присутній інший транспортер – IREG1/ferroportin/MTP1 (iron regulated protein 1 / ferroportin / metal transporter protein 1), який окислює Fe^{2+} до Fe^{3+} та транспортує його в кров [5, 6].

Механізм транспортування гемового заліза всередину ентероциту залишається недостатньо вивченим. Вважають, що гемове залізо звільняється від білкових ланцюгів у ШКТ і у вигляді металопорфіринів всмоктується ентероцитами кишечника. Всередині клітини відбувається розщеплення гему з вивільненням Fe^{2+} . Згодом (за допомогою білкової транспортної системи IREG1/ferroportin/MTP1)

іони окислюються до Fe^{3+} , зв'язуються з ТРФ і залишають ентероцит, виходячи в потік крові [7, 8].

ТРФ – це глікопротеїн із молекулярною масою близько 80 кДа та двома центрами зв'язування заліза. Фізіологічний рівень ТРФ у сироватці становить 2-4 г/л. Підвищення рівня ТРФ відображає посилений синтез заліза у відповідь на його тканинний дефіцит; зниження – перевантаження залізом або порушення білково-синтетичної функції печінки [9, 10].

ТРФ здійснює позаклітинний транспорт заліза від місць його всмоктування (в кишечнику) чи звільнення (катаболізму еритроцитів у селезінці та печінці) до місць нового використання (здебільшого до еритроїдних попередників у кістковому мозку). Інтенсивність надходження заліза в кров залежить від співвідношення вмісту в плазмі вільного, монозалізовмісного та дизалізовмісного (насиченого) ТРФ. Комплекс ТРФ-залізо надходить здебільшого в кістковий мозок, де використовується для еритропоезу, невелика частка – в депо (переважно в печінку), ще менша кількість асимілюється тканинами для утворення міоглобін, деяких ферментів тканинного дихання, нестійких комплексів заліза з амінокислотами й білками [10, 11].

Вивільнення абсорбованого заліза в бік загальної циркуляції відбувається за допомогою трансмембранних білків: феропортину та гепсестину. Останній є фероксидазою та забезпечує взаємоперетворення Fe^{2+} та Fe^{3+} [12].

Депонування заліза здійснюється феритином – білком, який переважно міститься в макрофагах кісткового мозку, печінці та селезінці. Феритин системи фагоцитуючих макрофагів абсорбує залізо, яке вивільняється після деструкції ентероцитів, для його реутилізації. Основну залізодепонувальну функцію виконує феритин печінки, тоді як у слизовій оболонці тонкого кишечника він відповідає за перенесення заліза, абсорбованого ентероцитами до ТРФ плазми крові. У разі надлишку заліза в організмі феритин перетворюється на гемоідерин [10-12].

Процеси всмоктування, рециркуляції та зберігання запасів заліза регулюються специфічним гормоном гепсидином, який продукується клітинами печінки. Гепсидин – це низькомолекулярний (25 амінокислот) гормон, що регулює позаклітинну концентрацію заліза та має антибактеріальну й антифунгальну активності. Механізм дії гепсидину полягає в блокаді функції феропортину – транспортного білка, котрий здійснює експорт іонів заліза з ентероцитів, макрофагів, гепатоцитів. Комплекс гепсидин-феропортин інтерналізується (надходить усередину клітини) та руйнується в лізомах. Блокуються процеси всмоктування, рециркуляції та звільнення заліза з депо, що зумовлює зниження вмісту заліза в плазмі крові [11, 12].

За фізіологічних умов продукція гепсидину клітинами печінки регулюється рівнем заліза в крові та ступенем оксигенації тканини печінки. Підвищення концентрації заліза в крові супроводжується зростанням продукції гепсидину, що спричиняє внутрішньоклітинну секвестрацію заліза, отже, й розвиток гіпоферемії. Зниження концентрації заліза в крові пригнічує функцію гепсидину, що зумовлює відновлення функції феропортину, активацію всмоктування та рециркуляції, підвищення рівня заліза в крові. У такий спосіб підтримується фізіологічний баланс між надходженням і споживанням заліза. Концентрація гепсидину – чіткий лабораторний маркер,

який дає змогу прогнозувати ефективність пероральної феротерапії в пацієнтів із залізодефіцитною анемією (ЗДА). Саме рівні гепсидину >200 пг/мл є свідченням неефективності пероральної терапії препаратами заліза [12].

За впливу на організм патологічних факторів, зокрема інфекційних чинників, продукція гепсидину регулюється прозапальними цитокінами, з яких головну роль має інтерлейкін-6. Патологічний процес супроводжується підвищенням продукції гепсидину з подальшим розвитком гіпоферемії та залізодефіцитного еритропоезу, а за тривалого впливу патогенів – розвитком анемії за механізмом виникнення ідентичної анемії запалення (чи анемії хронічних захворювань) [11, 12].

Глибокі зміни в метаболізмі заліза включають зниження всмоктування заліза в кишечнику, блокаду рециркуляції та звільнення заліза з тканинних депо; в сукупності ці процеси зумовлюють штучний дефіцит заліза. Фізіологічне значення саме такого дефіциту заліза полягає не тільки в обмеженні біодоступності заліза, необхідного для росту та розвитку патогенних мікроорганізмів і неопластичних клітин. Вільні іони заліза мають здатність пригнічувати ІФН- γ – ключовий цитокін, який запускає активацію Т-клітин, цитотоксичних клітин і макрофагів. Отже, вилучення метаболічно активного заліза з циркуляції має посилювати імунну відповідь через стимуляцію ІФН- γ -залежних імунних реакцій. Відповідно до цього призначення феротерапія (екзогенна дотація заліза) в розпалі гострофазових захворювань є абсолютно невиправданим і небезпечним заходом [12, 13].

За результатами численних наукових досліджень установлено негативний вплив, збільшення ризику реілікації внутрішньоклітинних патогенів у результаті необґрунтованої екзогенної дотації заліза, перевантаження залізом. У хворих на СНІД підвищений уміст заліза в макрофагах – погана прогностична ознака, що негативно корелює з тривалістю життя таких пацієнтів. Для хронічного вірусного гепатиту С, котрий перебігає на тлі перевантаження залізом, характерною є погана клінічна відповідь на противірусну терапію, несприятливий перебіг із підвищеною частотою трансформації в цироз печінки та високим ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми [13, 14].

Згідно з оновленими даними, вірус SARS-CoV-2 здатний продукувати низку неструктурних білків (ORF1ab, ORF10 і ORF3a), що можуть легко проникати через клітинну мембрану еритроциту та витісняти з порфіринового ядра бета-ланцюга молекули гемоглобіну атом дивалентного заліза [15]. За описаним механізмом відбувається руйнування гемоглобіну всередині еритроциту. Іон заліза, що виділяється при цьому, сприяє подальшому окисленню органічних молекул. З'являється ушкодження самого еритроциту та розвивається гемолітична анемія. Науковці пов'язують виникнення дихальної недостатності при COVID-19 насамперед із дефіцитом гемоглобіну, окисними ушкодженнями, а також ініційованими іонами заліза гемолізом. Крім вищезазначених трьох неструктурних білків, які витісняють залізо з порфіринового ядра, з гемом здатний зв'язуватися поверхневий глікопротеїн вірусу та білок ORF8, що ще більше посилює гемолітичний потенціал SARS-CoV-2.

Залізо, що вивільняється внаслідок гемолізу еритроцитів, затримується в тканинах легень і каталізує окисні

процеси [15, 16]. Крім того, внутрішньосудинний гемоліз стимулює внутрішньосудинне згортання крові [17]. Отже, інфекція COVID-19 стимулює руйнування еритроцитів і сприяє формуванню ЗДА. З іншого боку, сама анемія є одним із предикторів тяжкішого перебігу COVID-19. Утім, порушення обміну заліза при COVID-19, включаючи ЗДА, не слід однозначно асоціювати з гіперферитинемією, яка часто супроводжує перебіг цього захворювання. Слід пам'ятати, що в пацієнтів із вираженими запальними процесами феритин є не тільки білком регуляції метаболізму заліза, а й одночасно та незалежно білком гострої фази запалення [18].

Китайські дослідники продемонстрували, що близько 90% пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 (за результатами ПЛР-тестування) мали аномально низькі концентрації заліза в сироватці крові ($<7,8$ мкмоль/л), при цьому зниження рівня сироваткового заліза асоціювалося з вищим ризиком тяжкого перебігу та смертності від COVID-19 [19].

Наявні дані про зниження рівня гемоглобіну та заліза в сироватці крові пацієнтів із коронавірусною інфекцією дають змогу стверджувати, що ця інфекція асоціюється з формуванням недостатності заліза. Ситуація може набувати критичного перебігу в пацієнтів, які вже мали анемію до інфікування SARS-CoV-2. Саме тому набуває надзвичайної актуальності питання своєчасної діагностики й ефективної корекції залізодефіциту та ЗДА поза інфікуванням SARS-CoV-2 [20].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі близько 2 млрд людей хворіють на ЗДА, що є причиною 34,7 млн інвалідностей на рік, а в 3,6 млрд пацієнтів діагностують латентний (прихований) дефіцит заліза. У світі близько 500 млн жінок страждають на анемію. Латентний залізодефіцит (рівень феритину <30 мкг/л) мають близько 40-55% жінок репродуктивного віку. Розповсюдженість анемії серед вагітних у країнах Європи становить близько 21-35% і досягає 80% у країнах, які розвиваються. Згідно з офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України за 2019 рік, поширеність анемії серед вагітних становила 24,73%. Дефіцит заліза – основний і найпоширеніший наслідок порушення харчування у світі. Найрозповсюдженішим цей стан є серед дітей і жінок у країнах, які розвиваються. Ці групи пацієнтів потребують ефективного відновлення дефіциту заліза та моніторингу перевагання залізом [21-23].

Отже, етапи лікування ЗДА включають усунення основної причини хвороби, відновлення запасів заліза в організмі (безпечна терапія насичення), підтримувальна терапія (запобігання розвитку як дефіциту, так і перенавантаження організму залізом). Важливим також є раціональне харчування, що передбачає споживання підвищеної кількості білків (130-150 г/добу), обмеження кількості жирів (до 70-80 г/добу), вживання вуглеводів відповідно до фізіологічної норми (400-500 г/добу).

Для профілактики/лікування анемії слід використовувати ефективні та безпечні препарати й харчові добавки заліза. Зазначеним критеріям цілком відповідає дієтична добавка Ріхтер ФерроБіо виробництва компанії Gedeon Richter (Угорщина), котра містить 18 мг елементарного заліза та являє собою комбінацію гемового заліза в низькій дозі (гемоглобін 1,8 мг) та негемового заліза (сульфат заліза 16,2 мг). Ідея розробки Ріхтер ФерроБіо запропонована професором П. Райзенштайном (Каролінський інститут, м. Стокгольм, Швеція) та полягала в тому, що додавання невеликої кількості натурального гемового заліза сприятиме всмоктуванню негемового заліза. Саме додавання порошкоподібного гемоглобіну дало змогу підвищити біодоступність сульфату заліза та наблизити всмоктування заліза до максимально можливого. Крім того, гемове залізо (незважаючи на те, що наявне в незначній кількості) є найзасвоюванішим природним джерелом заліза. Зазначена комбінація сполук заліза дає змогу мінімізувати розвиток побічних ефектів і забезпечує високу прихильність до її застосування.

Тривалість насичення залізом у середньому становить 3-4 тиж. Ефект засвоювання препаратів заліза варто вважати позитивним у разі підвищення концентрації гемоглобіну в середньому на 1 г/добу (в межах 20 г/л/добу кожні 3 тиж.).

Література

1. Yevenes A. The Ferritin Superfamily. // Subcell Biochem. 2017; 83: 75-102. doi: 10.1007/978-3-319-46503-6_3.
2. Gregory J. Anderson, David M. Frazer. Current understanding of iron homeostasis // Am J Clin Nutr. 2017 Dec; 106 (Suppl 6): 1559S-1566S. Published online 2017 Oct 25. doi: 10.3945/ajcn.117155804.
3. Chifman J., Laubenbacher R. A systems biology approach to iron metabolism. // Exp Med Biol. 2014; 844: 201-25. doi: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10.
4. Veena Sangkhoe, Allison L. Fisher, Shirley Wong, Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis // J Clin Invest. 2020 Feb 3; 130 (2): 625-640. Published online 2019 Dec 17. doi: 10.1172/JCI127341.
5. Anderson G. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism / G. Anderson, D. Frazer, A. McKie // Biometals – 2005. – Vol. 18. – P. 339-348.
6. Fuqua B.K., Vulpe C.D., Anderson G.J. Intestinal iron absorption. // J Trace Elem Med Biol. 2012 Jun; 26 (2-3): 115-9. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.03.015.
7. Yanatori I., Kishi F. DMT1 and iron transport. // Free Radic Biol Med. 2019 Mar; 133: 55-63. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.
8. Birtnikas T.B. Known and potential roles of transferrin in iron biology. // BioMetals – 2012. – 25: 677-86.
9. Ginzburg Y.Z. Hepcidin-ferroportin axis in health and disease. // Vitam Horm. 2019; 110: 17-45. doi: 10.1016/bs.vh.2019.01.002.
10. Hiroshi Kawabata. Transferrin and transferrin receptors update // Free Radic Biol Med. 2019 Mar; 133: 46-54. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.
11. Chia-Yu Wang, Jodie L. Babbitt Liver iron sensing and body iron homeostasis // Blood. 2019 Jan 3; 133 (1): 18-29. Prepublished online 2018 Nov 6. doi: 10.1182/blood-2018-06-815894.
12. Nathan C. Winn, Katrina M. Volk, Alyssa H. Hasty Regulation of tissue iron homeostasis: the macrophage “ferrostat” // JCI Insight. 2020 Jan 30; 5(2): e132964. Published online 2020 Jan 30. doi: 10.1172/jci.insight.132964.
13. Hal Drakesmith I., Andrew M. Prentice. Hepcidin and the iron-infection axis // Science. 2012 Nov 9; 338 (6108): 768-72. doi: 10.1126/science.1224577.
14. Hal Drakesmith, Andrew Prentice. Viral infection and iron metabolism // Nat Rev Microbiol. 2008 Jul 6 (7): 541-52. doi: 10.1038/nrmicro1930.
15. Wenzhong L., Hualan Li. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv. 2020) Preprint. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v5.
16. Abrahams L. COVID19: Acquired Acute Porphyria Hypothesis. OSF Preprints. 2020. April 6. DOI: 10.31219/osf.io/4wkfy.
17. ACC / Chinese Cardiovascular Association COVID-19 Webinar 1 (электронный ресурс) <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/features/accs-coronavirus-disease-2019-covid-19-hub/american-college-of-cardiology-webinars-covid-19-coronavirus-disease-2019> (дата обращения – 04.02.2020).
18. Bao J., Li C., Zhang K. et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. Clin Chim Acta. 2020; 510: 180-94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009>. PMID: 32511971.
19. Zhao K., Huang J., Dai D. et al. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: A retrospective study. Open Forum Infect Dis. 2020; 7 (7): ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>. PMID: 32661499.
20. Chowdhury S.F., Anwar S. Management of hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic. Front Med (Lausanne). 2020; 7: 306. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00306>. PMID: 32582745.
21. Медведь В.І., Жук С.І., Кондратюк К.О. Залізо, залізодефіцит, анемія: значення для жіночого здоров'я й не тільки... // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 5 (498), 2021 р. – с. 10-11.
22. Jacqueline Frayne, Debbie Pinchon. Anaemia in pregnancy // J Gen Pract 2019 Aust Mar; 48 (3): 125-129. doi: 10.31128/AJGP-08-18-4664.
23. Camila M Chaparro, Parminder S. Suchdev. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2019 Aug; 1450 (1): 15-31. doi: 10.1111/nyas.14092. Epub 2019 Apr 22.

