

Оценка статуса железа в организме: что нужно знать практикующему врачу?



World Health
Organization

Весной этого года эксперты ВОЗ представили руководство для оценки статуса железа в организме, а также мониторинга и анализа эффективности лечебных мероприятий по нормализации баланса железа на основании определения уровня ферритина.

Ключевые слова: статус железа, анемия, перегрузка железом, ферритин, железосодержащие добавки, маркеры воспалительного процесса.

Железо является исключительно важным микроэлементом, играющим большую роль в транспорте кислорода, синтезе ДНК и метаболизме мышечной ткани [6, 7]. Анемия является наиболее распространенным следствием недостатка питания и встречается у 29% небеременных женщин, 38% беременных и 43% детей во всем мире [8]. Основная причина анемии – дефицит железа. С другой стороны, перегрузка железом, как правило, возникает вследствие наследственного гемохроматоза, талассемии, повторных гемотрансфузий и других состояний, оказывающих влияние на всасывание или регуляцию обмена железа [9]. Благодаря своей высокой реакционной способности железо всегда связано с белками. Так, железо в плазме связано с трансферрином, депонируется в клетках в виде ферритина и является частью молекул гемоглобина или миоглобина.

Лабораторная диагностика статуса железа необходима для определения адекватной тактики лечения дефицита железа и синдрома перегрузки железом.

Какие маркеры используют для оценки статуса железа?

Содержание железосвязывающих белков отражает состояние различных компартментов организма. Например, сывороточный ферритин является показателем запасов железа в организме, сывороточное железо и коэффициент насыщения трансферрина железом – показателями поступления железа в ткани организма, а растворимый рецептор трансферрина в сыворотке крови (sTfR), эритроцитарный ферритин и цинк-протопорфирин эритроцитов являются показателями поступления железа в костный мозг. Интенсивность использования железа костным мозгом для эритропоэза можно оценить по процентному содержанию гипохромных эритроцитов, среднему корпускулярному объему эритроцитов и содержанию гемоглобина в ретикулоцитах. Риск перегрузки железом обычно определяют с помощью биопсии печени или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Поскольку на уровень этих показателей влияют другие факторы, такие как возраст, пол, сопутствующие заболевания, наличие инфекционно-воспалительных процессов, курение, определение специфичного маркера может представлять некоторые трудности.

Ферритин является основным белковым комплексом, который выполняет функцию депо железа и играет важную роль в гомеостазе последнего [33]. При отсутствии воспаления концентрация ферритина в плазме или сыворотке крови

положительно коррелирует с уровнем общих запасов железа в организме [10, 33, 34]. Низкая концентрация ферритина в сыворотке свидетельствует об истощении запасов железа, но не обязательно отражает степень этого истощения [34].

Является ли ферритин точным показателем запасов железа в организме человека?

В Кокрановском систематическом обзоре [46] были использованы данные всех существующих сравнительных исследований, в которых изучалась корреляция между уровнем ферритина в сыворотке или плазме и уровнем запасов железа, определенным с помощью аспирации костного мозга при дефиците железа или биопсии печени в случае синдрома перегрузки железом. Для оценки достоверности результатов исследований, силы рекомендаций и уровня доказательности использовалась Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (GRADE) [63].

Авторы обзора пришли к выводу, что вне зависимости от клинического состояния исследуемых концентрация ферритина является низкой у лиц с дефицитом железа и высокой у лиц с высоким его содержанием. Существующие пороговые значения ферритина, определенные ВОЗ для здоровых групп населения, являются приемлемыми. При синдроме перегрузки железом повышение уровня ферритина сверх пороговых значений указывает на необходимость проведения дальнейшего обследования.

Другой систематический обзор включал 55 исследований, в которых проводилось сравнение результатов лабораторных анализов и гистологического исследования костного мозга у взрослых с анемией. Был сделан вывод о том, что измерение уровня сывороточного ферритина имеет важное значение для диагностики железодефицитной анемии.

В 2017 г. был проведен систематический обзор наиболее часто используемых пороговых значений ферритина для определения дефицита железа у беременных. В него были включены 76 исследований. Наиболее часто используемыми пороговыми значениями уровня ферритина в сыворотке крови для диагностики дефицита железа во время беременности были показатели <12 мкг/л и <15 мкг/л (68%); большинство исследований не представили никаких оснований для выбора пороговых значений ферритина в сыворотке крови. Авторы подчеркнули необходимость согласования унифицированных международных порогов значений дефицита железа у беременных [65].

Рекомендации

1.1. Уровень ферритина является хорошим маркером запасов железа в организме человека. Этот показатель следует использовать для диагностики дефицита железа у здоровых лиц без сопутствующих патологий (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

1.2. У лиц с признаками инфекционного и/или воспалительного процесса показателем дефицита железа является уровень ферритина <30 мкг/л у детей и <70 мкг/л у взрослых (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

1.3. Уровень ферритина >150 мкг/л у менструирующих женщин и >200 мкг/л у мужчин и неменструирующих женщин без сопутствующих заболеваний является показателем высокого риска перегрузки железом (условная рекомендация, основанная на предыдущей рекомендации ВОЗ). У взрослых, имеющих сопутствующие заболевания, показателем риска перегрузки железом является уровень ферритина >500 мкг/л (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

1.4. Для определения синдрома перегрузки железом не следует ограничиваться измерением уровня ферритина. Пациенты с повышенным уровнем ферритина должны пройти комплексное клинико-лабораторное обследование для установления истинной причины его повышения (сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

Обоснование

Пороговые значения уровня ферритина, рекомендуемые для определения статуса железа в организме, представлены в таблице.

Важно!

- При отсутствии воспалительного процесса уровень ферритина в плазме/сыворотке положительно коррелирует с объемом общих запасов железа в организме. Уровень ферритина является низким у лиц с дефицитом железа и высоким у лиц с высоким его содержанием.

- В популяциях обычно проводится измерение уровня ферритина для определения распространенности дефицита железа или риска перегрузки железом наряду с измерением гемоглобина для оценки распространенности анемии. Также обычно используются маркеры воспаления (например, С-реактивный белок [СРБ] и/или альфа-1-кислый гликопротеин [АГП]) и дополнительные показатели статуса железа, такие как растворимый рецептор трансферрина.

- Концентрация ферритина может повышаться при перегрузке железом или вследствие других причин, включая заболевания печени, ожирение, наличие воспалительного процесса и злокачественных новообразований. Повышение уровня ферритина указывает только на наличие риска синдрома перегрузки железом и требует проведения дальнейшей диагностики для постановки конкретного диагноза.

- Для диагностики перегрузки железом обычно используется биопсия печени, так как печень является главным депо железа в организме человека, и концентрация железа в печени тесно коррелирует с общим балансом железа; кроме того, печень является единственным органом, в котором концентрация железа повышается при всех формах синдрома перегрузки железом. Также для оценки содержания железа в печени широко используются неинвазивные методы, такие как МРТ и компьютерная томография.

Является ли ферритин приемлемым показателем для оценки эффективности различных методов обогащения организма железом?

Представленные рекомендации основаны на результатах трех систематических обзоров.

Целью одного из систематических обзоров было исследование изменения уровня ферритина в ответ на нутритивные методы обогащения организма железом у относительно здоровых женщин репродуктивного возраста и детей старше 6 мес (PROSPERO) [66].

Было отобрано 10 метаанализов, охватывающих следующие методы обогащения организма железом: применение пищевых добавок (6 исследований); обогащение пищевых продуктов (1 исследование); сочетание применения добавок и обогащения пищевых продуктов (1 исследование); а также результаты позднего и раннего пережатия пуповины (1 исследование) и антигельминтного лечения (1 исследование). Во всех случаях уровень ферритина в сыворотке крови возрастал в ответ на вмешательство.

К ограничениям данного исследования относится то, что все результаты были получены из доступных систематических обзоров и никакого дополнительного анализа не проводилось.

Продолжение на стр. 24.

Таблица. Рекомендованные пороговые значения ферритина для определения дефицита железа и риска синдрома перегрузки железом

Категории населения	Сывороточный ферритин (мкг/л) ^{a, b}			
	Дефицит железа		Риск синдрома перегрузки железом	
	Относительно здоровые лица ^c	Лица с признаками инфекции/воспаления	Относительно здоровые лица	Лица с сопутствующими заболеваниями
Дети 0-23 мес	<12	<30	—	—
Дети младше 5 лет (24-59 мес)	<12	<30	—	—
Дети 5-10 лет	<15	<70	>150 для девочек >200 для мальчиков	>500 ^d
Подростки 10-20 лет	<15	<70	>150 для девочек >200 для мальчиков	>500
Взрослые (20-59 лет)	<15	<70	>150 для женщин >200 для мужчин	>500
Пожилые люди (60+ лет)	<15	<70	>150 для женщин >200 для мужчин	>500
Беременные женщины	<15 (I триместр) ^e	—	—	—

Примечания:

^a Учитывая предыдущие рекомендации ВОЗ и новые данные.

^b Маркеры воспаления следует определять одновременно с концентрацией ферритина.

^c В данном руководстве под относительно здоровыми понимаются лица, состояние здоровья которых соответствует возрасту и физиологическому состоянию, без видимых признаков каких-либо заболеваний или физических недостатков.

^d У взрослых с сопутствующими заболеваниями концентрации ферритина >500 мкг/л могут быть признаком как синдрома перегрузки железом, так и других заболеваний. Представленные пороговые значения указывают на необходимость проведения дальнейшей клинико-лабораторной диагностики для установления диагноза и причин, лежащих в основе повышения уровня ферритина.

^e Во время беременности происходят некоторые физиологические изменения, связанные с изменением порогового уровня сывороточного ферритина для определения дефицита железа. К ним относятся физиологическое повышение уровня белков острой фазы после наступления беременности; увеличение объема плазмы во II триместре и изменение уровня маркеров воспаления в III триместре беременности.

Оценка статуса железа в организме: что нужно знать практикующему врачу?

Продолжение. Начало на стр. 23.

Таким образом, хотя результаты данного обзора подтверждают, что уровень ферритина возрастает в ответ на обогащение организма железом, дифференцированное влияние различных схем этих методов, например дозы или продолжительности приема препаратов железа, на изменение уровня ферритина остается неизвестным. Уровень достоверности результатов исследования, оцененный с помощью AMSTAR, является низким.

В 2015 г. был проведен систематический обзор исследований, участниками которых были спортсмены, имеющие дефицит железа, не сопровождающийся анемией. Целью исследования было изучение влияния применения железосодержащих добавок на уровень гемоглобина, сывороточного ферритина, сывороточного железа и насыщения трансферрина железом. Метаанализ 17 исследований показал, что прием железосодержащих добавок оказал значительное влияние на уровень сывороточного ферритина, сывороточного железа и насыщение трансферрина железом и умеренное – на повышение концентрации гемоглобина. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что прием железосодержащих добавок способствует улучшению статуса железа и повышает аэробную выносливость у спортсменов, имеющих дефицит железа [67].

Результаты систематического обзора и метаанализа 2019 г., целью которых было исследование влияния программ обогащения пищевых продуктов на статус микроэлементов (витамин А, йод, железо и фолиевая кислота) у населения в странах с низким и средним уровнем дохода, продемонстрировали значимое улучшение этого статуса [68]. Влияние программ обогащения пищевых продуктов, включавших, в том числе, железо, на уровень ферритина было изучено в 6 исследованиях (n=6893). Уровень сывороточного ферритина повысился в среднем на 0,39 мкг/л, что указывает на значительное увеличение запасов железа в разных возрастных группах. Уровень доказательности был средним.

Как следует измерять уровень ферритина?

Было проведено сравнение эффективности наиболее распространенных лабораторных методов, используемых для определения уровня ферритина в сыворотке или плазме крови. Протокол был зарегистрирован в PROSPERO под номером CRD42016036222 [69]. При сравнении учитывались такие параметры, как чувствительность, специфичность и прогностическая значимость методов измерения уровня ферритина [70].

В систематическом обзоре были рассмотрены данные 252 исследований. Наиболее используемыми методами определения ферритина в плазме или сыворотке являлись радиометрические и нерадиометрические анализы и реакция агглютинации.

Рекомендации

Уровень ферритина может быть измерен с использованием радиометрических и нерадиометрических методов, а также реакции агглютинации. По-видимому, все эти методы являются равноценными и приемлемыми, если полученные с их помощью результаты соответствуют международным эталонным стандартам ВОЗ. Для повторных измерений уровня ферритина должен использоваться один и тот же метод и один и тот же биологический материал (сильная рекомендация, средний/низкий уровень доказательности).

Использование международного эталонного стандарта ВОЗ для определения диапазона норм уровня ферритина рекомендуется для калибровки всех коммерческих тест-систем и в обычной лабораторной практике (сильная рекомендация, средний/низкий уровень доказательности).

Следует ли определять уровень ферритина в комплексе с маркерами воспалительных процессов?

Рекомендации основаны на результатах двух метаанализов. Целью одного метаанализа было исследование взаимосвязи между уровнем ферритина, СРБ и АГП (по отдельности

и в комбинации) по данным 32 исследований для определения методов, позволяющих устранить влияние воспалительного процесса на уровень ферритина. Участниками исследований, вошедшими в метаанализ, были относительно здоровые младенцы (5 исследований), дети (7 исследований), мужчины (4 исследования) и женщины (16 исследований) (n=8796). При наличии воспалительного процесса уровень ферритина повышался на 49,6% (если в качестве маркера воспаления был выбран СРБ) или на 38,2% (если маркером воспаления был выбран АГП).

В целом, при наличии воспалительного процесса уровень ферритина увеличивался примерно на 30% и был связан с недооценкой дефицита железа в 14% случаев. Авторы метаанализа пришли к выводу, что измерение как АГП, так и СРБ необходимо для корректной оценки влияния воспалительного процесса на уровень ферритина [73].

В другом метаанализе исследовалось влияние воспалительного процесса, обусловленного малярией, на уровень ферритина. Участниками исследования были дети дошкольного возраста (6-59 мес) и женщины репродуктивного возраста (15-49 лет). Были проанализированы перекрестные данные 15 исследований для детей дошкольного возраста (n=27865) и 8 исследований для женщин репродуктивного возраста (n=24844) из проекта «Биомаркеры воспалительного процесса и анемии» (BRINDA). Для оценки запасов железа (дефицит железа определялся при снижении уровня ферритина до <12 мкг/л у детей дошкольного возраста и до <15 мкг/л у женщин репродуктивного возраста) при наличии воспалительного процесса, обусловленного малярией, использовались следующие методы:

- увеличение порогового значения уровня ферритина для определения дефицита железа до <30 мкг/л;
- исключение исследуемых с уровнем СРБ >5 мг/л или АГП >1 г/л;
- использование поправочных коэффициентов;
- применение метода регрессионной коррекции.

В зависимости от используемого подхода к внесению поправок на воспалительный процесс (учитывались уровни СРБ и АГП), предполагаемая распространенность дефицита железа повысилась на 7-25 и 2-8 процентных точек для детей дошкольного возраста и женщин репродуктивного возраста соответственно по сравнению с нескорректированными значениями.

Авторы пришли к выводу о целесообразности использования регрессионного анализа для оценки распространенности дефицита железа в регионах с широкой распространенностью воспалительных процессов. Для подтверждения эффективности предложенных методов необходимы дополнительные исследования [74].

Рекомендации

В регионах широкой распространенности инфекций и других заболеваний, сопровождающихся воспалительным процессом, оценка уровня сывороточного ферритина должна проводиться с одновременным измерением двух белков острой фазы ответа – СРБ и АГП (сильная рекомендация, уровень доказательности средний).

Важно!

• Необходимо определять уровни как СРБ, так и АГП, поскольку они отражают разные этапы реакции острой фазы воспаления.

Каков алгоритм диагностики дефицита железа и синдрома перегрузки железом?

Клинический алгоритм для исследования дефицита железа представлен на рис. 1. Если при лабораторном обследовании пациента с анемией дефицит железа не обнаружен, крайне важно выявить другие причины анемии, а также рассмотреть вероятность скрытого дефицита железа, поскольку уровень ферритина может быть повышен вследствие инфекции/воспаления. Кроме маркеров воспаления врач должен также принять во внимание значения других показателей статуса железа и клиническое состояние пациента.

В случае синдрома перегрузки железом положительный тест на ферритин (уровни ферритина превышают определенное пороговое значение) служит основанием для проведения ряда дополнительных обследований для выяснения причины возникновения перегрузки железом, в т.ч. с помощью генетического тестирования на предмет наследственных заболеваний крови (например, талассемия, наличие гена HFE), диагностики гемоглинопатий и исследования функции печени. Клинический алгоритм диагностики синдрома перегрузки железом показан на рис. 2.

Таким образом, знание основных методов оценки статуса железа у пациентов и умение правильно интерпретировать их результаты очень важны для практикующего врача, поскольку своевременное проведение мероприятий, направленных на коррекцию статуса железа, может помочь предотвратить или выявить и вовремя назначить лечение неблагоприятных последствий дефицита железа или синдрома перегрузки железом.

Список литературы находится в редакции.

Реферативный обзор подготовила **Екатерина Чернышова**
По материалам: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.



Рис. 1. Клинический алгоритм ведения пациентов с дефицитом железа

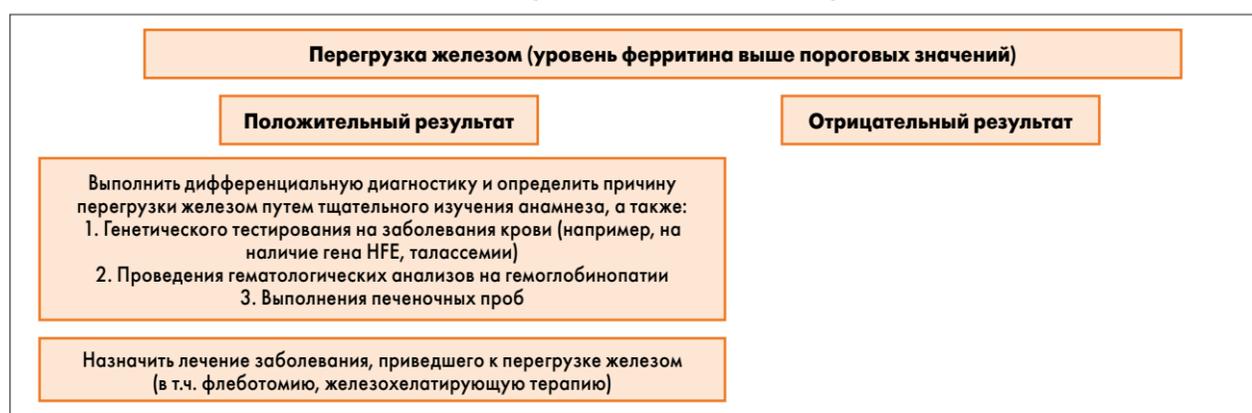


Рис. 2. Клинический алгоритм ведения пациентов с синдромом перегрузки железом

ХЕФЕРОЛ

ЗАЛІЗА ФУМАРАТ


ALKALOID
SKOPJE



НАЙВИЩИЙ ВМІСТ ЕЛЕМЕНТАРНОГО ЗАЛІЗА

ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ



Склад: 1 капсула містить заліза фумарату, що еквівалентно 115 мг елементарного заліза. Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби. Препарати двовалентного заліза для перорального застосування. Заліза фумарат. Клінічні характеристики. Показання. Лікування і профілактика залізодефіцитної анемії. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гемохроматоз, гемосидероз та інші типи анемії, не пов'язані з дефіцитом заліза в організмі (гемолітична анемія, апластична анемія, таласемія). Застосування у період вагітності або годування груддю. Хеферол показаний при дефіцитах заліза в період вагітності або годування груддю. Спосіб застосування та дози. Капсули приймати натще за 30 хвилин до сніданку, заливати великою кількістю рідини. Дорослі та діти віком від 12 років: для профілактики – 1 капсула на добу; для лікування – 1 капсула 2 рази на добу. Для лікування та профілактики вагітним у II та III триместрах призначають звичайні дози як для дорослих. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Р.П. UA/0263/01/01, наказ МОЗ №1789 від 04.08.2020