

# Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях

А. М. АЛИЕВА<sup>1</sup>, Л. С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА<sup>1,2,3</sup>, Т. В. КАЗЮКОВА<sup>1</sup>, В. М. СТУДЕНИКИН<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,

<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей МЗ РФ,

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

В обзоре последовательно рассматриваются различные аспекты метаболизма железа у детей в норме и при наличии инфекционного процесса. Особое внимание уделено проблеме сочетания инфекций с анемией/железодефицитными состояниями, неинфекционным факторам дефицита железа и анемии в детском возрасте, а также новым подходам к диагностике нарушений метаболизма железа (включая исследование таких показателей, как гепсидин, ферропортин, растворимый трансферриновый рецептор, гипоксия-индуцибельный фактор, транспортер двухвалентных металлов и т.д.). Кратко описаны основные зарубежные исследования с использованием маркеров метаболизма железа при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей различного возраста. Подчеркивается неоднозначность и дискуссионность нарушений метаболизма железа у детей на фоне инфекций и состояний, сопровождающихся воспалением.

**Ключевые слова:** анемия, воспаление, дети, диагностика, инфекция, железодефицит, метаболизм железа

## The Iron Metabolism in Children is Normal also at Infectious Diseases

A. M. Aliyeva<sup>1</sup>, L. S. Namazova-Baranova<sup>1,2,3</sup>, T. V. Kazyukova<sup>1</sup>, V. M. Studenikin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>2</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow,

<sup>3</sup> First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The authors consistently consider various aspects of iron metabolism in children and in pediatric patients with accompanying infectious process. Special attention is attributed to the problem of combined infections with anemia/iron-deficiency states, non-infectious factors of iron deficiency and anemia in childhood, as well as to novel approaches to diagnostics of iron metabolism disorders (including the studies of markers such as hepcidin, ferroportin, soluble transferrin receptor, hypoxia inducible factor, divalent metals transporter, etc.). Foreign investigations incorporating novel iron metabolism markers in pediatric patients of various ages with infectious/inflammatory disorders are concisely described. The ambiguity and disputability of iron metabolism in pediatric patients against the background of infections and conditions, accompanied with inflammation are stressed.

**Keywords:** anemia, inflammation, children, diagnostics, infection, iron deficiency, iron metabolism

**Контактная информация:** Алиева Амина Магомедовна — аспирант кафедры факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 117997 Москва, ул. Островитянова, 1; amina101082@rambler.ru

Aliyeva Amina — the postgraduate student of department of faculty pediatrics № 1 of pediatric faculty, Russian National Research Medical University; 117997 Moscow, Ostrovityanova St., 1; amina101082@rambler.ru

УДК 616.34-008.8

Проблема инфекционных и воспалительных заболеваний остается одной из наиболее актуальных в современной педиатрии, что обусловлено высокой частотой выявления данной патологии у детей первых лет жизни [1]. Постоянное совершенствование методов терапии инфекционных/воспалительных заболеваний диктует необходимость углубленного изучения патогенеза различных форм данной патологии для создания адекватных механизмов противоинфекционной защиты у пациентов [2]. Поскольку воспаление — комплексный местный или общий патологический процесс, возникающий преимущественно в результате вирусных и/или бактериальных инфекций, можно выделить определенные различия между различными нозологическими формами описываемой патологии, основываясь на биохимических показателях [3]. В этой связи внимания заслуживают показатели, характеризующие обмен Fe в организме [4].

### Метаболизм Fe и его нарушения в детском возрасте

Железо является эссенциальным микроэлементом, основным компонентом синтеза гемоглобина и миоглобина, поддерживает прооксидантно-антиоксидантный баланс, катализирует процессы транспорта электронов,

входит в состав более 100 ферментов, обеспечивая жизнедеятельность всех клеток организма [5]. Ферропротеины и Fe-содержащие ферменты обеспечивают нормальный цитолиз и полноценное функционирование иммунной системы (фагоцитоз, пролиферация Т-лимфоцитов, активность естественных киллеров, бактерицидная способность сыворотки; синтез секреторного IgA, комплемента, лизоцима, ряда цитокинов и др.) [5]. В этой связи вполне очевидно, что недостаток Fe может играть не последнюю роль в высокой подверженности детей инфекционным и воспалительным заболеваниям. Поэтому не случайно пик заболеваемости инфекционными болезнями приходится на ранний детский возраст; при этом достоверно чаще болеют дети с признаками дефицита Fe [6].

Основная часть Fe в человеческом организме представлена в составе гемоглобина эритроцитов, значительная его часть депонируется в составе ферритина или входит в состав гемосодержащих и других ферментов (миоглобина, каталазы, цитохромов), а сравнительно небольшая часть Fe находится в связанном с трансферрином состоянии в крови [7, 8].

В норме баланс Fe в организме обеспечивается соотношением между количеством абсорбируемого железа и его потерями, то есть регуляцией всасывания Fe в кишеч-

нике. Из общего количества Fe, ежедневно поступающего в организм с пищей, в кишечнике всасывается примерно 10%, частично или полностью компенсируя его потери, возникающие по тем или иным причинам (потери с мочой, потом, слущивание эпителия и др.) [9].

При дефиците железа организм увеличивает процент всасываемого железа, а при избытке уменьшает (при ключевом участии гепсидина) [10]. Часть Fe реутилизируется после лиенальной деструкции эритроцитов и повторно поступает в костный мозг с целью синтеза новых эритроцитов.

Интестинально абсорбируемое Fe с участием ферро-редуктаз предварительно восстанавливается из 3х-валентного в 2х-валентное, после чего транспортер двухвалентных металлов переносит его в цитоплазму. Впоследствии 2х-валентное Fe секретируется в кровь при помощи ферропортина. При участии гепсидина 2х-валентное Fe повторно окисляется до 3х-валентного, а затем связывается с плазменным трансферрином (последний обеспечивает транспортировку Fe в костный мозг для утилизации с целью синтеза эритроцитов или для депонирования с составе ферритина в печени) [11].

Нарушения метаболизма Fe сводятся к двум основным вариантам — дефициту железа и гемохроматозу (первичному или вторичному) [12]. Последний в детском возрасте крайне редок (хотя известен неонатальный вариант болезни) и является генетически детерминированным заболеванием или результатом чрезмерного поступления в организм Fe, проявляющимся патологическим всасыванием и накоплением этого микроэлемента в органах и тканях [13]. Железодефицитная анемия (ЖДА), наоборот, встречается у детей чрезвычайно часто, как и острые респираторные инфекции [14, 15].

Как известно, в патогенезе ЖДА существенную роль играют следующие 3 основных фактора: 1) укороченная жизнь эритроцитов, 2) нарушенная реакция костного мозга на анемию, 3) нарушения транспортировки Fe из ретикулоэндотелиальных клеток к костномозговым эритроблестам (ретикулоэндотелиальная блокада) [12, 16].

ЖДА — это классическая гипорегенераторная, микроцитарная, гипохромная анемия, хотя на ранних стадиях болезни такие лабораторные признаки, как микроцитоз и гипохромия эритроцитов не выражены [17, 18].

### Инфекции, анемия и дефицит железа у детей

Известно, что инфекционные и воспалительные заболевания у детей нередко сопровождаются анемическим синдромом, проявления которого имеют сходство с ЖДА [12]. Поэтому дифференциальная диагностика типа анемии имеет решающее значение для установления правильного диагноза и ожидаемой эффективности последующего лечения [19]. Viana M.B. (2011) констатирует четкую параллель между анемией и инфекцией; об этом же сообщают Cassat J.E. и Skaar E.P. (2013), а также Jonker F.A. и соавт. (2014) [20–22]. Ballin A. и соавт. (2012) сообщают о развитии анемии у детей при острой инфекции, а Sales M.C. (2011) — при субклинической инфекции [23, 24]. При этом в наблюдениях зарубежных исследователей, к сожалению, не всегда применялись новые показатели, характеризующие гомеостаз Fe и объективизирующие нарушения его метаболизма.

Существуют и другие варианты и клинические ситуации для условного тандема «ЖДА + инфекция». Так, о существовании взаимосвязи между обеспеченностью железом и малярией сообщают Moya-Alvarez V. и соавт. (2016); в работах Beltrame A.P. и соавт. (2016) описаны случаи ЖДА у детей с кариесом, а в публикациях Маева И.В. и соавт. (2016), Gheibi Sh. и соавт. (2016), Beckett A.C. и соавт. (2016) рассматривается ряд случаев развития тяжелой анемии при инфицировании детей *Helicobacter pylori* [25–29]. Абросимова А.А. (2012) уделила внимание проблеме анемии в стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции [30].

До наступления эры антибиотиков около половины всех случаев анемий в педиатрической практике традиционно приписывалось наличию у ребенка той или инфекции. Хотя в настоящее время хронических инфекций стало значительно меньше, они продолжают оставаться значимой потенциальной причиной развития анемии (относительно небольшой выраженности). Не следует забывать, что Fe, являющееся незаменимым компонентом эритропоэза и функций иммунной системы, одновременно относится к эссенциальным нутриентам, необходимым для роста различных патогенных микроорганизмов [21].

### Неинфекционные факторы дефицита железа и анемии в детском возрасте

Помимо инфекций и воспалительных процессов, железодефицитные состояния (ЖДС) и анемии в детском возрасте могут вызываться многочисленными факторами. Среди таких факторов следует особо выделить характер питания, а у детей первого года жизни — тип вскармливания, наличие синдромов мальабсорбции и/или мальдигестии и др. [31–34].

Velásquez-Hurtado J.E. и соавт. (2016) для детей в возрасте 6–35 мес. выделяют 12 факторов риска, независимо ассоциированных с риском развития анемии, среди которых особого внимания заслуживают следующие: несовершеннолетний возраст матери, возраст ребенка < 24 мес., принадлежность к мужскому полу, лихорадка (гипертермия) за 2 недели, предшествующие исследованию [35]. По-видимому, число истинных или кажущихся таковыми факторов риска по развитию ЖДС и ЖДА в детском возрасте чрезвычайно велико, а, кроме того, зависит от географического региона (место проживания детской популяции) и многочисленных социально-экономических аспектов. Так, Pita G.M. и соавт. (2014) указывают, что на Восточной Кубе анемия чаще наблюдалась у детей в возрасте 6–23 мес., чем в возрасте 24–59 мес., проживающих в сельской местности, не получавших естественного (грудного) вскармливания, а также при наличии анемии у матери в период беременности [36]. Desalegn A. и соавт. (2014) считают, что в Юго-Западной Эфиопии главными причинами ЖДА являются нутритивные (отсутствие потребления белковых и молочных продуктов, большое количество дискреционных калорий), а также наличие интестинальных паразитов [37]. Levi M. и соавт. (2016), изучавшие ЖДА в 4-х европейских странах (Италия, Бельгия, Германия, Испания), на основании информации национальных баз данных, считают, что риск ЖДА более высок среди немцев и испанцев, лиц с гастроинтестинальной патологией, потребителей антацидных средств [14].

## Новые подходы к диагностике нарушений метаболизма железа

До сравнительно недавнего времени лабораторная диагностика ЖДС и ЖДА основывалась на таких показателях крови, как снижение железа сыворотки, насыщение трансферрина железом, ферритин сыворотки, средний объем эритроцита и количество ретикулоцитов; одновременно ожидалось увеличенное относительное содержание гипохромных эритроцитов, а также растворимого рецептора к трансферрину [6, 7, 13, 16–19]. Ниже представлены краткие сведения о базисных лабораторных показателях, характеризующих метаболизм Fe — ферритине, трансферрине, лактоферрине и эритропоэтине.

**Ферритин.** Сывороточный ферритин — главное депо Fe в организме, поэтому он считается основным маркером запасного фонда Fe и степени активности системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) [38]. Низкий уровень сывороточного трансферрина — специфичный индикатор Fe-дефицитного состояния, но повышенная его концентрация может свидетельствовать о нарастании активности системы мононуклеарных моноцитов и процесса воспаления. Эритроцитарный ферритин отражает эффективность эритропоэза, он содержится в основном в клетках-предшественниках, а в зрелых эритроцитах его концентрация крайне мала, и повышение его уровня указывает на неэффективный эритропоэз. Fe, невостребованное сразу для нужд организма, хранится в ферритине и гемосидерине. По мере необходимости Fe из молекулы ферритина может снова связаться с трансферрином и транспортироваться для процессов биосинтеза [38].

Большая часть ферритина сосредоточена в клетках СМФ, особенно в печени, селезенке, костном мозге, откуда Fe может быть мобилизовано и распределено через плазменный трансферрин в зависимости от потребностей организма. Небольшое количество ферритина, обнаруживаемое в циркуляции, находится в прямой корреляции с общими запасами Fe в организме и может определяться в сыворотке крови [38].

Уровень сывороточного ферритина  $< 12$  мкг/л отражает опустошение тканевого депо Fe и свидетельствует о железодефиците, а в сочетании с гематологическими критериями анемии — подтверждает наличие ЖДА [39]. Если его концентрация выше этого порога, то следует исключать другие причины анемии. Нормальные и повышенные значения сывороточного ферритина ( $> 300$  мкг/л) не исключают дефицита Fe, поскольку ферритин — маркер не только депо Fe, но и состояния СМФ, отражая активацию ее клеток при различных патологических процессах (инфекционных, иммунных и др.). Так, при острых и при обострении хронических инфекций, при новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях и других патологических состояниях выявляются довольно высокие его значения, в то время как уровень гемоглобина при этом зачастую бывает умеренно снижен [38].

**Трансферрин.** Является кислым гликопротеином, состоящим из единичной цепи, на которой находятся 2 участка, активно связывающих Fe. Трансферрин может осуществлять транспорт таких ионов, как Cu, Mn, Co, Cr, но есть специфические различия между сродством трансферрина к железу и другим металлам [38].

Синтез трансферрина происходит в соответствии с содержанием Fe в организме: при ЖДС транскрипция трансферриновой мессенджер-РНК (мРНК) повышается, а

при нормализации уровня Fe снижается. Большую часть Fe трансферрин получает из гемоглобина при разрушении старых эритроцитов макрофагами. Последние с помощью гемоксигеназы освобождают Fe из протопорфиринового кольца.

Сывороточный трансферрин — источник Fe для всех соматических клеток. Однако Fe настолько прочно связано с трансферрином, что существует специфический механизм для поступления молекулы Fe непосредственно внутрь клетки. Передача Fe от трансферрина в клетку осуществляется при помощи трансферринового рецептора. Только эритробласты и ретикулоциты, но не взрослые эритроциты могут забирать Fe от трансферрина. Связывание трансферрина с рецептором является временно-, температурно- и энергезависимым процессом [38].

**Лактоферрин.** Белок, близкий по молекулярной массе, трехмерной структуре и Fe-связывающим свойствам к трансферрину. Лактоферрин на 59% гомологичен трансферрину, но отличается от него по физико-химическим свойствам. По своей основной функции лактоферрин (ЛФ) — бактериостатический агент, кроме того он является промежуточным звеном для передачи Fe в клетки слизистой. ЛФ может влиять на клеточную пролиферацию, он идентифицируется как колониеингибирующий фактор из нейтрофильных гранулоцитов. Он подавляет выход и продукцию из макрофагов монокинов, которые ответственны за стимулирующий фактор из фибробластов и эндотелиальных клеток (ИЛ-1) [38].

Особую роль ЛФ играет при воспалении. Макрофаги имеют рецепторы к лактоферрину. При увеличении степени пролиферации макрофагов ЛФ подавляет пролиферацию других клеток через ИЛ-1 и одновременно делает клетки менее чувствительными к инфекционному воздействию посредством выработки интерферона и цитокинов [40].

**Эритропоэтин.** Гормон, ответственный за дифференцировку и образование эритроцитов из клеток-предшественников эритропоэза. Эритропоэтин (ЭПО) продуцируется преимущественно клетками почек. В норме уровень ЭПО в сыворотке крови незначителен и составляет 5–20 мУ/мл. Продукция ЭПО регулируется посредством изменения уровня  $O_2$  в крови [38].

В нормальных физиологических условиях гипоксия тканей вызывает повышение уровня ЭПО, приводя к усилению продукции эритроцитов. В условиях патологии выработка эндогенного ЭПО в ответ на снижение гемоглобина неадекватна, что, возможно, является этиологическим фактором, вызывающим анемию [40].

Начало 21-го века ознаменовалось новыми достижениями в исследовании обмена Fe у детей, подростков и совершеннолетних пациентов [41]. В лабораторной практике появилась целая батарея тестов, предназначенных для изучения тех или иных аспектов метаболизма Fe (гепсидин, DMT-1, растворимый рецептор к трансферрину, ферропортин, HIF-1 $\alpha$  и др.) [42, 43]. За последние 2 десятилетия выяснена роль целого ряда белков, принимающих участие в метаболизме Fe.

## Краткая характеристика новых маркеров метаболизма железа

Такие лабораторные показатели, как гепсидин, трансферриновый рецептор, транспортер двухвалентных металлов (DMT-1), ферропортин, а также гипоксия-индуцибельный фактор, — это и есть новые маркеры обмена Fe.



Гепсидин. Является 25-аминокислотным пептидом, вырабатываемым гепатоцитами из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника. Впервые гепсидин был обнаружен в моче, а в дальнейшем выделен также из плазмы. Пропептид гепсидина кодируется мРНК, генерируемой из 3-го экзона гена USF-2 на хромосоме 19 [44].

Было отмечено, что уровень гепсидина в моче при системной инфекции повышается в 100 и более раз (это легло в основу положения о том, что гепсидин — медиатор врожденного иммунитета). Однако, как оказалось, роль гепсидина в организме не ограничивается антибактериальной защитой. Использование современных генно-инженерных технологий дало возможность показать, что гепсидин является отрицательным регулятором захвата Fe в тонком кишечнике и выхода Fe из макрофагов. В настоящее время доказано главенствующее значение гепсидина при возникновении дефицита железа при анемии хронических воспалительных заболеваний [45]. Доказано, что в человеческом организме уровни гепсидина коррелируют с запасами Fe в печени, уровнями гемоглобина в крови, а также с печеночными функциями. По мнению Ganz T. и Nemeth E. (2012), гепсидин является ключевым регулятором метаболизма Fe и медиатором анемии воспаления [46].

Ферропортин. Известен также под названием IREG1 (*iron regulated protein 1*) или MTP1 (*metal tolerance protein 1*). Цитоплазматический экспортер Fe, ответственный за вход микроэлемента в плазму, регулирующий его абсорбцию и рециркулирование. Ферропортин присутствует во всех Fe-экспортирующих тканях, включая плаценту, макрофаги, гепатоциты, дуоденальный отдел кишечника. Ферропортин экспрессируется также в нейронах, подтверждая тем самым значение гомеостаза Fe для этих клеток [47].

Экспрессия ферропортина наблюдается в ответ на увеличение Fe и воспалительный стимул. Регуляция ферропортина происходит несколькими путями, включая транскрипционную (в дуоденальной ткани и макрофагах), трансляционную (осуществляемую системой белков IRP/IRE) и посттрансляционную (под действием гепсидина). Установлено, что при низком содержании Fe в лабильном пуле и, соответственно, низком уровне гепсидина, ферропортин выводит Fe в кровоток, а при большом количестве Fe и гепсидина, напротив, ферропортин поглощается гепсидином и деградирует [48]. К настоящему времени известны мутации в гене ферропортина, приводящие к возникновению гемохроматоза IV типа («ферропортиновая болезнь»), при которой Fe аккумулируется в ретикулоэндотелиальных макрофагах [49].

Растворимый трансферриновый рецептор. Является интегральным мембранным белком. Трансферриновый рецептор связывается с трансферрином с последующей интернализацией комплекса «трансферриновый рецептор-трансферрин» в эндоплазматическую везикулу — эндосому. Затем, в процессе эндоцитоза эндосома окисляется ферментом  $H^+$ -АТФазой, что позволяет  $Fe^{3+}$  освободиться из трансферрина и оказаться внутри клетки. Функция трансферринового рецептора состоит в передаче Fe из плазмы в клетку, а количество этого мембранного белка регулируется содержанием внутриклеточного Fe и степенью пролиферативных процессов. Большое количество рецепторов находится на эритроидных клетках, в плаценте и на быстро делящихся клетках здоровых и неопластических тканей. В пролиферирующих незрелых клетках экспрессия трансферринового рецептора регулируется посредством взаимодействия регуляторно-

го клеточного белка (IRP) с участком тРНК трансферринового рецептора (IRE). В эритроидных клетках во время созревания количество рецепторов достигает максимума и составляет приблизительно  $8 \times 10^5$ , уменьшаясь на ретикулоцитах до  $1 \times 10^5$ , а при дальнейшем созревании до эритроцитов рецепторы на них практически полностью исчезают. Предположительно, в эритроидных и быстро делящихся клетках существует механизм, способный подавлять IRP/IRE-зависимый контроль экспрессии растворимого трансферринового рецептора и поддерживать ее на высоком уровне [50].

Экстрацеллюлярная часть трансферринового рецептора, высвобождающаяся с поверхности клеток при их созревании, остается в циркуляции и представляет собой растворимый его фрагмент. Концентрация растворимого трансферринового рецептора в плазме четко коррелирует с общей массой рецептора на незрелых эритроидных клетках [50].

Гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1). Играет ключевую роль в клеточном ответе на гипоксию, принимая участие в регуляции генов, ответственных за энергетический обмен, ангиогенез и апоптоз. HIF-1 состоит из 2-х субъединиц ( $1\alpha$  и  $1\beta$ ) [51]. Цепь HIF- $1\alpha$  при нормальных условиях быстро деградирует при помощи протеаз, но при гипоксии она стабилизируется. Важную роль в регуляции HIF-1 играет ген von Hippel-Lindau (VHL), регулирующий продукцию VHL-белка. При аминокислотной замене в пролиновом остатке этого белка нарушается активность пролингидроксилазы и даже при избытке  $O_2$  концентрация HIF- $1\alpha$  остается очень высокой. Ионы кобальта и хелаторы Fe имитируют гипоксию, тем самым указывая, что ферропротеины взаимодействуют с кислородным сенсором. В ряде работ показано, что взаимодействие VHL и HIF-1 является Fe-зависимым процессом, и железо необходимо для  $O_2$ -зависимой деградации HIF- $1\alpha$ . Система HIF-1 лежит в основе регуляции продукции эритропоэтина почками. Ранее продемонстрировано, что недостаточность HIF- $1\alpha$  приводит к нарушениям (дисрегуляции) эритропоэза и гомеостаза Fe [52].

Транспортер двухвалентных металлов (DMT-1). Играет существенную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза Fe. DMT-1 состоит из 561 аминокислоты с 12 трансмембранными доменами. Культуральные исследования показывают, что DMT-1 транспортирует не только  $Fe^{2+}$ , но и  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  и  $Pb^{2+}$  [47].

В соответствии с современными представлениями, регуляция уровня DMT-1 осуществляется молекулой гепсидина, поскольку экспрессия гена гепсидина подавляет синтез DMT-1, уменьшая абсорбцию Fe клетками крипты. Повышенное содержание Fe увеличивает синтез DMT-1, необходимого для связывания свободного Fe [47, 53].

### Маркеры метаболизма железа при инфекционно-воспалительных заболеваниях

Анализ доступной мировой литературы показывает, что при изучении ассоциации Fe-дефицитной анемии с инфекциями у детей различного возраста зарубежные исследователи до последнего времени склонны были использовать традиционные маркеры гомеостаза/метаболизма Fe, игнорируя более новые показатели (Viana M.B., 2011; Ballin A. и соавт., 2012; Sales M.C., 2011) [20, 23, 24]. Следует признать, что в исследовании Wegmüller и соавт. (2016) гепсидин фигурировал среди используемых маркеров метаболизма Fe, но взаимосвязь

ЖДА с инфекционно-воспалительными заболеваниями при этом специально не изучалась [54].

Jonker F.A. и Boele van Hensbroek M. (2014) сопоставили традиционные и новые маркеры Fe в периферической крови с показателями костного мозга 87 детей (возраст 6–66 мес.) для оценки обеспеченности Fe пациентов, проживающих в инфекционном окружении [22]. В качестве новых маркеров авторы использовали гепсидин и фактор размера клеток красной крови (RSf). Другими маркерами обмена Fe послужили ферритин, растворимый трансферриновый рецептор, индекс sTfR-F, MCV, MCHC. У 44,8% детей костномозговые запасы Fe оказались истощены. Лучшими маркерами обеспеченности Fe были ферритин ( $< 18$  мкг/л) и индекс sTfR-F ( $> 1,85$ ); их чувствительность/специфичность составили 73,7%/77,1% и 72,5%/75,0%, соответственно. Гепсидин ( $< 1,4$  нмоль/л) имел умеренную чувствительность (54,2%) при специфичности 54,2% и недостаточной точности RSf [22].

Wegmüller R. и соавт. (2016) исследовали содержание гепсидина в крови в качестве основного критерия адекватности дотации Fe детям раннего возраста в различных режимах дозирования [54]. Авторы пришли к выводу, что скрининг-исследования с определением гепсидина потенциально позволяют сделать назначение препаратов Fe более безопасным в регионах, где распространенность инфекционных заболеваний считается высокой [54].

Yoon S.H. и соавт. (2015) в диагностике ЖДА у 98 детей (группа 1: 78 пациентов в возрасте 6–59 мес., группа 2: 20 подростков в возрасте 12–16 лет) применили исследование растворимого трансферринового рецептора в сыворотке крови [55]. В группе 1 sTfR находился в состоянии негативной корреляции с MCV, уровнем гемоглобина, ферритина, насыщением трансферрина и содержанием Fe в сыворотке крови; позитивная корреляция была получена с ОЖСС и шириной распределения эритроцитов (RDW). В группе 2 уровни sTfR не обнаружили корреляции с содержанием ферритина и ОЖСС, но при этом имелась зависимость от других показателей обмена Fe. В обеих группах обнаружены статистически достоверные корреляции между уровнями гемоглобина и sTfR, но в группе 1 отсутствовала взаимосвязь между гемоглобином и уровнями сывороточного ферритина. Авторы заключают, что показатель содержания ферритина в сыворотке крови является ценным маркером при диагностике и лечении ЖДА у детей [55].

Turgeon O'Brien H. и соавт. (2016) исследовали состояния деpleции Fe, железодефицитного эритропоэза и ЖДА у детей-дошкольников с использованием растворимого трансферринового рецептора и традиционных маркеров обмена Fe с учетом/без учета имеющегося у пациентов воспаления [56]. Оказалось, что при учете имеющегося воспаления истощение запасов Fe и железодефицитный эритропоэз имели место почти у половины детей, без учета — лишь в трети случаев ( $p < 0,0001$ ) [56].

Как указывают Jonker F.A. и Boele van Hensbroek M. (2014), анемия, железодефицит и инфекции являются тремя основными причинами детской заболеваемости и смертности во всем мире, а также у всех этих трех состояний отмечается сходная этиология [22]. С учетом того, что дефицит Fe в грудном и раннем возрасте может приводить к задержкам моторного и психического развития, а также в свете роли недостаточности этого макроэлемента при кардиометаболической патологии, пробле-

ма Fe-дефицитной анемии при инфекционно-воспалительных заболеваниях приобретает особую значимость [57, 58].

Железо необходимо для лечения Fe-дефицитной анемии и оптимизации функций иммунной системы ребенка, но одновременно лечение препаратами железа может подвергать его повышенному, зачастую потенциально фатальному, риску развития инфекции [22]. Nairz M. и соавт. (2016) призывают четко дифференцировать обычный Fe-дефицит с анемией воспаления [59]. Zarychanski R. и Houston D.S. (2008) склонны рассматривать анемию при некоторых хронических заболеваниях в качестве не патологического феномена, а благоприятной адаптивной реакции [60]. Поэтому до конца не решенным остается вопрос о показаниях/противопоказаниях к коррекции дефицита Fe и лечении ЖДА у детей с острыми инфекциями различной локализации и выраженности. Несмотря на существование зарубежных и отечественных рекомендаций по диагностике/терапии ЖДА, многие аспекты анемии, сопутствующей инфекционному процессу и/или воспалению, продолжают оставаться мало изученными.

## Литература/References:

1. Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases (Feigin R.D., Demmler-Harrison G.J., Kaplan S.L., Steinbach W.J., Hotez P.J., eds). 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders. 2014; 3904 p.
2. Red Book: 2015 Report of the Committee on the Infectious Diseases (Kimberlin D.W., ed.). American Academy of Pediatrics. 2015; 1151 p.
3. Papadakis M.A., McPhee S.J., Rabow M.W. (eds). Current medical diagnosis & treatment 2016; McGraw — Hill Education. 1920 p.
4. Waldvogel-Abramowski S., Waeber G., Gassner C., Buser A., Frey B.M., Favrat B. et al. Physiology of iron metabolism // *Transfus Med Hemother.* 2014; 41(3): 213–21.
5. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism // *Biochem J.* 2011; 434(Pt 3): 365–81.
6. Кувшинников В.А., Шенец С.Г., Стадник А.П. Дефицитные анемии у детей: учеб.-метод. пособие. — Минск: БГМУ, 2013; 32 с. Kuvshinnikov V.A., Shenets S.G., Stadnik A.P. [Scarce anemias at children]. —Minsk: BGMU. 2013; 32 p. (In Russ.)
7. Абдурахманов Д.Т. Железодефицитная анемия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Фарматека. 2012; 12: 9–14. Abdurakhmanov D.T. [An iron deficiency anemia at digestive tract diseases] // *Pharmateka.* 2012; 12: 9–14. (In Russ.)
8. Третьякова О.С. Физиологическая роль железа в организме человека // *Дитячий лікар.* 2013; 1(22): 14–8. Tretyakova O.S. [A physiological role of iron in a human body] // *Dityachy likar.* 2013; 1(22): 14–8.
9. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. (ред.). Железодефицитные состояния у детей и их коррекция. Глава 4. В кн.: Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей. Изд-е 2-е, перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «МИА». 2015; 74–98. Borovik T.E., Ladodo K.S. (ed.). [Iron deficiency states at children and their correction]. Chapter 4. In book: Clinical dietology of children's age: The management for doctors. Izd-e the 2nd, reslave. and additional. —M.: LLC MIA Publishing House. 2015; 74 — 98. (In Russ.)
10. Dahlerup J.F., Eivindson M., Jacobsen B.A., Jensen N.M., Jørgensen S.P., Laursen S.B. et al. Diagnosis and treatment of unexplained anemia with iron deficiency without overt bleeding // *Dan Med J.* 2015; 62(4): C5072.
11. Kyriazi V.I. A holistic approach of erythropoiesis and iron in anemia // *Health Sci J.* 2011; 5(3): 176–81.
12. Wang M. Iron deficiency and other types of anemia in infants and children // *Am Fam Physician.* 2016; 93(4): 270–8.
13. Полякова С.И., Анушенко А.О., Баканов М.И., Смирнов И.Е. Анемия и интерпретация показателей обмена железа при разных формах патологии у детей // *Росс. педиатр. ж.* 2014; №3: 17–23.

- Polyakova S.I., Anushenko A.O., Bakanov M.I., Smirnov I.E. Anemia and interpreting of indicators of exchange of iron at different forms of pathology at children // *Russian Pediatric Journal*. 2014; №3: 17–23. (In Russ.)
14. Levi M., Rosselli M., Simonetti M., Brignoli O., Cancian M., Masotti A. et al. Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care // *Eur J Haematol*. 2016; May 7. doi: 10.1111/ejh.12776. [Epub ahead of print]
15. Mage D.T., Latorre M.L., Jenik A.G., Donner E.M. An acute respiratory infection of a physiologically anemic infant is a more likely cause of SIDS than neurological prematurity // *Front Neurol*. 2016; 7: 129.
16. Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение. — М.: МИА. 2013; 264 с. Stuklov N.I., Alpidovsky V.K., Ogurtsov P.P. [Anemias. Clinic, diagnostics and treatment]. — М.: МИА. 2013; 264 p. (In Russ.)
17. Camaschella C. Refreshing update on iron-deficiency anemia // *J Midwif Womens Health*. 2016; 61(1): 126.
18. Румянцев А.Г., Захарова И.Н. (ред.) Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков (пособие для врачей). — М.: ООО «КОНТИ ПРИНТ», 2015; 76 с. Rummyantsev A.G., Zakharova I.N. (edition). [Diagnostics and treatment of an iron deficiency anemia at children and teenagers]. — М.: LLC CONTI PRINT, 2015; 76 p. (In Russ.)
19. Руквицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях // *Клин онкогематол*. 2012; 5(4): 296–304. Rukavitsyn O.A. Topical issues of diagnostics and treatment of anemia at chronic diseases // *Clinical Oncohaematology*. 2012; 5(4): 296–304.
20. Viana M.B. Anemia and infection: a complex relationship // *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; 33(2): 90–5.
21. Cassat J.E., Skaar E.P. Iron in infection and immunity // *Cell Host Microbe*. 2013; 13(5): 509–19.
22. Jonker F.A., Boele van Hensbroek M. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infections // *J Infect*. 2014; 69(Suppl 1): S23–7.
23. Ballin A., Senecky Y., Rubinstein U., Schaefer E., Peri R., Amsel S. et al. Anemia associated with acute infection in children // *IMAJ*. 2012; 14(8): 484–7.
24. Sales M.C. Association between anemia and subclinical infection in children in Paraíba State, Brazil // *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; 33(2): 96–9.
25. Moya-Alvarez V., Bodeau-Livinec F., Cot M. Iron and malaria: a dangerous liaison? // *Nutr Rev*. 2016; Aug 26. pii: nuw021. [Epub ahead of print]
26. Beltrame A.P., Rosa M.M., Bolan M., Almeida I.C. Severe childhood caries associated with iron deficiency anemia: a case report // *Gen Dent*. 2016; 64(3): 13–5.
27. Маев И.В., Кочетов С.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Лезнева Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и хроническая железодефицитная анемия: особенности сочетанного течения и терапии // *Фарматека*. 2016; 2(315): 12–8. Maev I.V., Kochetov S.A., Samsonov A.A., Andreyev D.N., Lezhneva Yu.A. Infection of *Helicobacter pylori* and chronic iron deficiency anemia: features of the combined current and therapy // *Pharmateka*. 2016; 2(315): 12–8. (In Russ.)
28. Gheibi Sh., Noroozi M., Hejazi S., Karamyyar M., Farrokhi-Eslamlou H. Severe anemia and *Helicobacter pylori* infection in school age children; a case reports // *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2016; 6(1): 64–9.
29. Beckett A.C., Piazzuelo M.B., Noto J.M., Peek R.M. Jr, Washington M.K., Algood H.M. et al. Dietary composition influences incidence of *Helicobacter pylori*-induced iron deficiency anemia and gastric ulceration // *Infect Immun*. 2016; Sep 12. pii: IAI.00479-16. [Epub ahead of print]
30. Абросимова А.А. Анемия в стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции: Автореф. дис. ... к.м.н. — М.; 2012. 24 с. Abrosimova A.A. [Anemia in a stage of secondary diseases of HIV infection]: Abstract of ... PhD Thesis (Medicine). — М.; 2012. 24 p. (In Russ.)
31. Семенова Е.В., Бельмер С.В., Казанец Е.Г., Карамян Н.А., Карпина Л.М., Сметанина Н.С. Анемия при целиакии у детей // *Детская больница*. 2012; 1: 44–9. Semenova E.V., Belmer S.V., Kazanets E.G., Karamyan N.A., Karpina L.M., Smetanina N.S. Anemia at a Gee's disease in children // *Children's Hospital*. 2012; 1: 44–9. (In Russ.)
32. Keller J., Leyer P. The pathophysiology of malabsorption // *Viszeralmedizin*. 2014; 30(3): 150–4.
33. Olaya G.A., Lawson M., Fewtrell M. Iron status at age 6 months in Colombian infants exclusively breast-fed for 4–5 versus 6 months // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; Jun 21. [Epub ahead of print]
34. Saboor M., Zehra A., Qamar K., Moinuddin. Disorders associated with malabsorption of iron: a critical review // *Pak J Med Sci*. 2015; 32(6): 1549–53.
35. Velásquez-Hurtado J.E., Rodríguez Y., Gonzáles M., Astete-Robilard L., Loyola-Román J., Vigo W.E. et al. Factors associated with anemia in children under three years of age in Perú: analysis of the Encuesta Demográfica y de Salud Familiar, ENDES, 2007–2013 // *Biomedica*. 2016; 36(2): 220–9.
36. Pita G.M., Jiménez S., Basabe B., García R.G., Macías C., Selva L. et al. Anemia in children under five years old in Eastern Cuba, 2005–2011 // *MEDICC Rev*. 2014; 16(1): 16–23.
37. Desalegn A., Mossie A., Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, Southwest Ethiopia: a community based cross-sectional Study // *PLoS One*. 2014; 9(12): e114059.
38. Балашова Е.А., Мазур Л.И. Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей // *Рос вестн перинатол педиатр*. 2015; №4: 31–6. Balashova E.A., Masur L.I. [Modern approaches to diagnostics of an iron deficiency anemia at children] // *Russian Messenger of Perinatology Pediatrics*. 2015; No. 4: 31–6. (In Russ.)
39. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization. 2015; 48 p.
40. Bunn H.F. Erythropoietin Cold Spring Harb // *Perspect Med*. 2013; 3: a011619.
41. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // *Клин онкогематол*. 2010; 3(3): 278–83. Tsvetaeva N.V., Levina A.A., Mamukova Yu.I. Bases of a regulation of exchange of iron // *Clinical Oncohaematology*. 2010; 3(3): 278–83. (In Russ.)
42. Jonker F.A., Boele van Hensbroek M., Leenstra T., Vet R.J., Brabin B.J., Maseko N. et al. Conventional and novel peripheral blood iron markers compared against bone marrow in Malawian children // *J Clin Pathol*. 2014; 67(8): 717–23.
43. Uijtershout L., Swinkels D.W., Domellöf M., Lagerqvist C., Hudig C., Tjalsma H. et al. Serum hepcidin measured by immunochemical and mass-spectrometric methods and their correlation with iron status indicators in healthy children aged 0.5–3 y. // *Pediatr Res*. 2014; 76(4): 409–14.
44. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia // *Blood Res*. 2013; 48(1): 10–5.
45. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014; 28(4): 671–81.
46. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis // *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1823(9): 1434–43.
47. Przybyszewska J., Żekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract // *Prz. Gastroenterol*. 2014; 9(4): 208–13.
48. Ward D., Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation // *Biochim. Biophys Acta*. 2012; 1823(9): 1426–33.
49. Mayr R., Janecke A.R., Schranz M., Griffiths W.J.H., Vogel W., Pietrangolo A. et al. Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings // *J Hepatol*. 2010; 53(5–3): 941–9.
50. Worwood M. Serum transferrin receptor assays and their application // *Ann Clin Biochem*. 2002; 39(Pt 3): 221–30.
51. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // *Cell*. 2012; 148(3): 399–408.



52. Xia Y., Choi H.K., Lee K. Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors // *Eur J Med Chem.* 2012; 49: 24–40.
53. Foot N.J., Gembus K.M., Mackenzie K., Kumar S. Ndfip2 is a potential regulator of the iron transporter DMT1 in the liver // *Scientific Rep.* 2016; 6: 24045.
54. Wegmüller R., Bah A., Kendall L., Goheen M.M., Mulwa S., Cera-mi C. et al. Efficacy and safety of hepcidin-based screen-and-treat approaches using two different doses versus a standard universal approach of iron supplementation in young children in rural Gam-bia: a double-blind randomised controlled trial // *BMC Pediatr.* 2016; 16(1): 149.
55. Yoon S.H., Kim D.S., Yu S.T., Shin S.R., Choi du Y. The usefulness of soluble transferrin receptor in the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children // *Korean J Pediatr.* 2015; 58(1): 15–9.
56. Turgeon O'Brien H., Blanchet R., Gagné D., Lauzière J., Vézina C. Using soluble transferrin receptor and taking inflammation into ac-count when defining serum ferritin cutoffs improved the diagnosis of iron deficiency in a group of Canadian preschool Inuit children from Nunavik // *Anemia.* 2016; 2016: 6430214.
57. Carpenter K.L., Li W., Wei H., Wu B., Xiao X., Liu C. et al. Magnetic susceptibility of brain iron is associated with childhood spatial IQ // *Neuroimage.* 2016; 132: 167–74.
58. Zhu Y.N., He B.T., Jing J., Ma J., Li X.H., Yang W.H., Jin Y., Chen Y.J. Hepcidin and iron metabolism associated with cardiometabolic risk factors in children: A case-control study // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26(6): 525–33.
59. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation?: Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation // *Wien Med Wochenschr.* 2016; Aug 24. [Epub ahead of print]
60. Zarychanski R., Houston D.S. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? / *CMAJ.* 2008; 179(4): 333–7.

## Современное состояние проблемы иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) у детей

Н. Н. ЗВЕРЕВА<sup>1</sup>, А. К. ШАКАРЯН<sup>1–2</sup>, Р. Ф. САЙФУЛЛИН<sup>3</sup>, А. Л. РОССИНА<sup>1</sup>, А. Ю. РТИЩЕВ<sup>1</sup>, И. Х. БЕЛЯЛЕДИНОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва,

<sup>2</sup> Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН,

<sup>3</sup> Инфекционная клиническая больница №1, Москва, Российская Федерация

Обзор литературы посвящен проблеме иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма). Анализируются современные сведения об этиологии, эпидемиологии, клиническом течении, терапии и прогнозе заболевания у детей. Рассмотрены современные возможности диагностики иксодового клещевого боррелиоза.

**Ключевые слова:** клещи, боррелиоз, болезнь Лайма, дети, эритема

### Current State of Tick-borne Borreliosis (Lyme Disease) in Children

N. N. Zvereva<sup>1</sup>, A. K. Shakaryan<sup>1–2</sup>, R. F. Sayfullin<sup>3</sup>, A. L. Rossina<sup>1</sup>, A. Yu. Rtishchev<sup>1</sup>, I. Kh. Belyaletdinova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products named after M.P. Chumakov, Moscow, Russian Federation,

<sup>3</sup> Infectious Clinical Hospital №1, Moscow, Russian Federation

Literature review describes the problem of Tick-borne Borreliosis (Lyme Disease). The review analyzes modern date on etiology, epidemiology, clinical course, treatment and prognosis of disease in children. The modern capabilities of diagnosis are discussed.

**Keywords:** ticks, borreliosis, Lyme disease, children, erythema

**Контактная информация:** Зверева Надежда Николаевна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 7(903)182-13-73; zvereva\_nadezhda@mail.ru

Zvereva Nadezhda — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of the Pediatric Faculty, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov; 117997, Moscow, Ostrovityanova, 1; 7 (903) 182-13-73; Zvereva\_nadezhda@mail.ru

УДК 616.98:576.895.42

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) сохраняет свою актуальность, так как вариabельность клиники и недостаточная информированность населения и врачей могут приводить к поздней диагностике заболевания и развитию хронических форм [1–4].

В настоящее время, по данным литературы, известно более 13 генотипов комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, из них патогенными для человека считаются *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. spielmani*, *B. lusitanae*, *B. miyamotoi*, *B. mayonii* [1–3, 5–8]. Генотипы *B. b. sensu lato* имеют поверхностные белки: OspA, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF, OspG, при этом

наибольшая вариabельность обнаруживается у *B. garinii* (по OspC — 13 вариантов, по OspA — 7) и *B. afzelii* (по OspC — 8, по OspA — 2). Поверхностные белки определяют видовую принадлежность и являются основными иммуногенами. Установлены и другие антигены боррелий: р83/100, р73, Oms66 (р66), HSP60 (р60), р58, флагеллин (р41), BmpA (р39), р30, р21, р18, Osp17, VlsE [2, 9, 10].

Переносчиками ИКБ являются клещи рода *Ixodes*. В евроазиатской части распространены два вида иксодовых клещей: таежный (*I. persulcatus*) и лесной (*I. ricinus*). В Северной Америке: *I. dammini*, *I. scapularis* и *I. pacificus*. Зараженность клещей боррелиями в мире, по разным ис-