

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ГИПОСИДЕРОЗ КАК ФОРМА МИКРОЭЛЕМЕНТОЗА С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

О.А. Смирнов*, О.Н. Смирнова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Микроэлементоз с нарушением обмена железа представлен тремя формами: гипосидерозом (дефицитом железа в организме), гиперсидерозом (избыточным накоплением железа в организме – перегрузкой железом) и диссидерозом (перераспределением железа между функциональным и запасным фондами). Рассмотрены представления о гипосидерозе, его периодах, стадиях и вариантах. В развитии гипосидероза могут быть выделены периоды: латентный, клинико-морфологической манифестации и выздоровления. Латентный период характеризуется уменьшением запасного фонда железа и усилением его всасывания, отсутствием гипосидеремии и нормальными гемограммами периферической крови. Период клинико-морфологической манифестации гипосидероза протекает в две стадии – доанемическую и анемическую. Доанемическая стадия характеризуется сидеропеническим синдромом и гипосидеремией, нормальными гемограммами периферической крови. В анемической стадии сидеропенический синдром и гипосидеремия прогрессируют, и развивается главный признак – железодефицитная анемия. В периоде выздоровления нормализуются кроветворение, гемограммы периферической крови и состояние больных. Гипосидероз представлен двумя вариантами: первичным и вторичным. Первичный гипосидероз это самостоятельное заболевание, обусловленное мутациями в железо-регуляторных генах, например, железо-рефрактерная железодефицитная анемия в связи с мутациями в гене Tmprss6 сериновой протеазы матриптазы 2, фрагментирующей гемоювелин – специфический модулятор гепсидина. Наиболее частый и хорошо изученный вторичный (приобретенный) вариант гипосидероза обусловлен несоответствием между поступлением железа в организм и потребностью в нем, который встречается при физиологических состояниях и осложняет широкий круг заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроэлементоз с нарушением обмена железа; гипосидероз, периоды, стадии, варианты.

ВВЕДЕНИЕ

Микроэлементы – химические элементы, которые содержатся в организме человека и животных в малых количествах, поступают из окружающей среды, связываются с органическими веществами, синтезируются в клетках, и выполняют жизненно важные функции. Такие представления об особом значении микроэлементов сформулированы основоположником учения о биосфере, геохимии и биогеохимии В.И. Вернадским (1863–1945). Заболевания и патологические процессы, вызванные дефицитом, избытком и дисбалансом микроэлементов в организме человека, обозначаются как микроэлементозы (МТОЗ). Основные положения уче-

ния о МТОЗ изложены в фундаментальной работе А.П. Авцына, А.А. Жаворонкова, М.А. Риша и Л.С. Строчковой «Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология» (Авцын и др., 1991).

Важнейшим эссенциальным микроэлементом является железо, которое входит в состав ферментов и белков, участвующих в ключевых процессах жизнеобеспечения, многие из которых хорошо и подробно изучены. Краткий перечень последних включает в себя: перенос кислорода (гемоглобин и миоглобин), клеточное дыхание (ферменты цикла трикарбоновых кислот: цитохромы, NADH-дегидрогеназа, аконитаза, сукцинатдегидрогеназа, изоцитратдегидрогеназа и др.),

* Адрес для переписки:

Смирнов Олег Алексеевич
E-mail: OASmirnov@yandex.ru

синтез ДНК и клеточное деление (рибонуклеотидредуктаза), окислительно-восстановительные реакции (оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутаза), метаболизм ксенобиотиков (цитохром Р-450), фагоцитоз и бактерицидную активность нейтрофилов (каталаза, миелопероксидаза), синтез меланина (фенилаланингидроксилаза), катехоламинов (нейрональная моноаминоксидаза), серотонина (триптофангидроксилаза), метаболизм гамма-аминомасляной кислоты и др. Сравнительно недавно показана роль гемовых белков в процессинге микроРНК, регулирующих экспрессию многих генов (Faller et al., 2007), а также в координации циркадных ритмов и обмена веществ (Yin et al., 2007). Не удивительно, что МТОЗ, обусловленный нарушениями обмена железа, был и остается одним из приоритетных направлений исследований, которые на рубеже XX–XXI веков привели к впечатляющему прорыву в расшифровке основных молекулярно-генетических механизмов обеспечения гомеостаза металла. Этому способствовало, в частности, изучение этиологии и патогенеза наследственного гемохроматоза (ГХ) (Смирнов, 2007). Дальнейший прогресс в данной области связан с использованием моделей животных, носителей спонтанных и индуцированных мутаций, сочетающихся с нарушениями обмена железа, и с применением современных методик позиционного клонирования генов и идентификации ключевых железо-транспортных молекул (Andrews, 2008).

МИКРОЭЛЕМЕНТОЗ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА: НОМЕНКЛАТУРА И ОСНОВЫ КЛАССИФИКАЦИИ

В соответствии с основными классификационными принципами, предложенными А.П. Авцыным и соавторами, МТОЗ, обусловленный нарушением обмена железа, может быть обозначен как сидероз, а его основные формы – как гипосидероз (синонимы: железодефицит, ферродефицит, сидеропения), гиперсидероз (синонимы: избыточное накопление, перегрузка железом – iron overload англо-американских авторов) и дисидероз (син.: дисбаланс железа, синдром перераспределения железа между фондами) (Смирнов, 2008, 2011). Каждая из форм сидероза может быть представлена первичным (генетическим, наследственным) и вторичным (приобретенным)

вариантами. К первичным вариантам следует относить самостоятельные болезни, ассоциированные с мутациями в железо-регуляторных генах. В свою очередь, вторичные варианты сидероза представлены патологическими состояниями и синдромами, патогенетически связанными с различными заболеваниями, течение которых они осложняют. К вторичным также следует относить сидерозы техногенного и ятрогенного происхождения.

ГИПОСИДЕРОЗ: ПЕРИОДЫ, СТАДИИ, ВАРИАНТЫ

Гипосидероз (ГПС) – форма МТОЗ, представленная заболеваниями и патологическими процессами, обусловленными дефицитом железа в организме. По мнению экспертов ВОЗ, ГПС относится к наиболее распространенным патологическим состояниям, поскольку им страдает практически каждый пятый житель Земли (WHO, 2001). Синдром дефицита железа характеризуется снижением (отсутствием) мобилизуемых запасов микроэлемента в сочетании с признаками нарушения обеспечения железом тканей и органов, включая эритроциты. В условиях ГПС нарушаются не только структура и функции отдельных органов, но и нейро-гуморальная регуляция гомеостаза в целом. Поэтому, несмотря на многочисленные и разнообразные гематологические и негематологические клинико-морфологические проявления железодефицитных состояний, их наиболее значимыми медико-социальными последствиями считают нарушения познавательных способностей, интеллектуального, психомоторного и физического развития детей, а также снижение иммунного статуса и работоспособности у лиц разных возрастных групп (WHO, 2001; Жуковская и др., 2017). Кроме того, железодефицит у беременных повышает риск развития перинатальной патологии у новорожденных и способствует увеличению общей детской смертности.

Гипосидероз является следствием длительного отрицательного баланса железа и проходит этапы от нормального состояния обмена микроэлемента с его запасами разной величины, до железодефицита без анемии и, наконец, до дефицита железа с анемией (WHO, 2001). Таким образом, железодефицитная анемия (ЖДА) относится к числу поздних клинико-морфологических проявлений ГПС. Поэтому в населении Земли число

лиц с железодефицитом без анемии значительно превышает численность больных ЖДА, достигающую 1,2 млрд человек и более (Camaschella, 2019). Тем не менее, благодаря простоте и общедоступности диагностики с помощью рутинных гематологических тестов, ЖДА приобрела статус не только вполне самостоятельной научно-практической и медико-социальной проблемы, но и нередко отождествляется с железодефицитным состоянием в целом.

Основные периоды ГПС. В соответствии с общими положениями учения о болезни (Саркисов, 1988) и приведенными выше представлениями о патогенезе железодефицита в развитии и течении ГПС необходимо выделять следующие основные периоды: 1) латентный (бессимптомный, доклинический); 2) развернутых клинико-анатомических проявлений; 3) выздоровления.

Период клинико-морфологической манифестации может быть подразделен на доанемическую (гипосидеремическую) и анемическую (сочетание гипосидеремии и ЖДА) стадии.

Латентный период характеризуется уменьшением запасного фонда железа и повышением его кишечной абсорбции, нормальными показателями обмена железа и гемограммами периферической крови. Лишь небольшая часть больных предъявляет жалобы на слабость и недомогание. Клиническая диагностика ГПС в этом периоде сложна, поскольку прямые показания к использованию мало доступных способов изучения метаболизма железа, применяемых, главным образом, в фундаментальных и экспериментальных исследованиях, отсутствуют. Речь идет, например, об оценке скорости всасывания изотопов железа в желудочно-кишечном тракте и величины мобилизуемых его запасов, измерении абсолютного и относительного содержания металла в биоптатах печени (Петров, 1982).

Период клинико-морфологической манифестации ГПС характеризуется весьма многочисленными клинико-морфологическими и лабораторными проявлениями, совокупность которых формирует так называемый сидеропенический синдром, описываемый в различных источниках сходным образом (Идельсон и др., 2005; Hoffmann et al., 2012; Румянцев и др., 2015). Синдром свидетельствует о прогрессировании и длительном существовании железодефицита, и включает в себя две основные группы признаков: 1) негематологические; 2) гематологические.

Первую группу представляют изменения в органах и тканях, обусловленные уменьшением тканевого (клеточного) фонда железа, которое входит, главным образом, в состав миоглобина и различных ферментов (цитохромов, каталаз, пероксидаз, дегидрогеназ, редуказ и др.). Снижение функциональной активности ферментов приводит к разнообразным метаболическим сдвигам. В частности, нарушается транспорт электронов и синтез АТФ в митохондриях и, следовательно, энергетическое обеспечение процессов жизнедеятельности клеток и органов. Поэтому больные предъявляют жалобы, главным образом, на слабость, утомляемость, общее недомогание и снижение трудоспособности.

Вторая группа признаков клинико-морфологической манифестации ГПС включает лабораторные проявления гипосидеремии, которая на первых порах сочетается с нормальными гемограммами периферической крови. О гипосидеремии свидетельствуют: снижение уровня ферритина сыворотки (ФС) и степени насыщения трансферрина железом (НТЖ), повышение концентрации трансферрина и экспрессии растворимого рецептора эритроцитов к трансферрину, увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки крови. С учетом того обстоятельства, что такой гематологический признак ГПС, как ЖДА отсутствует, данная стадия может быть обозначена как *доанемическая* или гипосидеремическая.

Дальнейшее снижение доставки железа в костный мозг приводит к уменьшению его включения в гемоглобин созревающих эритроцитов и развитию ЖДА. Последняя документирует переход доанемической стадии периода клинико-морфологической манифестации ГПС в *анемическую*.

Гемограммы и картины костномозгового кроветворения при ЖДА единообразно воспроизводятся в различных руководствах. В мазках периферической крови выявляются эритропения, микроцитоз и гипохромия, анизоцитоз и пойкилоцитоз, изредка – мишеневидные эритроциты. Диагностическое значение имеет снижение концентрации гемоглобина, цветового показателя и гематокрита, уменьшение средних величин объема эритроцитов, содержания и концентрации в них гемоглобина. Лейкоцитарная формула без существенных изменений. Пунктаты костного мозга характеризуются нормальной клеточно-

стью или умеренной гиперплазией эритроидного ростка с задержкой созревания эритроидных клеток на уровне полихроматофильных нормобластов. В препаратах отмечается исчезновение гранул гемосидерина из макрофагов, уменьшение количества сидеробластов, неровность контуров и вакуолизация цитоплазмы предшественников эритроцитов.

Изменения в органах и тканях, преимущественно атрофические, на анемической стадии ГПС прогрессируют, чему способствует нарастающий дефицит железа и гипоксия. Больные предъявляют многочисленные жалобы на резкую слабость, быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке, головокружения и обмороки, нарушения сна, невозможность сосредоточения внимания, снижение памяти, повышенную возбудимость или депрессию, боли в левой половине грудной клетки и сердцебиение и др. Часто отмечается извращение вкуса (*pica chlorotica*), тяга к поеданию льда (*пагофагия*), земли, мела или глины (*геофагия*), крахмала (*амилофагия*), волос (*трихофагия*) и другие отклонения. При осмотре больных отмечается сухая, бледная кожа со своеобразным зеленоватым оттенком, благодаря которому состояние ГПС вплоть до начала XX века обозначалось как «хлороз». При этом волосы сухие, истонченные, ломкие, со склонностью к поседению; ногти помимо ломкости, становятся бороздчатыми, полосатыми и приобретают ложкообразную форму (*койлонихия*). Наиболее тяжелые поражения развиваются в органах желудочно-кишечного тракта. Характерны трещины в углах рта (*заеды*), атрофический глоссит и складчатая деформация в шейном отделе пищевода, сопровождающаяся дисфагией. В сочетании с ЖДА эти изменения формируют синдром Пламмера–Винсона. В основе патологии пищевода, рассматриваемой как предрак, лежат атрофия слизистой оболочки и воспаление средних слоев стенки, которое может распространяться на мышечную оболочку с истинным сужением просвета органа. Прогрессируют свойственные ГПС атрофические изменения в слизистых оболочках желудка и тонкой кишки.

Перечисленные выше негематологические и гематологические признаки и маркеры ГПС давно и широко используются в диагностике этого состояния. Напомним лишь, что распознавание ГПС на доанемической стадии требует обязательной оценки состояния фондов, запасов и об-

мена железа. Известно, в частности, что с величиной запасов железа в организме наиболее отчетливо коррелируют степень НТЖ и концентрация ФС. Так, концентрация ФС 15 мкг/л и ниже с большой вероятностью подтверждает диагноз ГПС даже при нормальных гемограммах периферической крови и наличии у больного отдельных жалоб на слабость и утомляемость. Действительно, эффективность препаратов железа у неанемичных женщин, предъявлявших жалобы на недомогание, в случаях снижения концентрации ФС оказалась более высокой, нежели чем при нормальном значении этого маркера (Krayenbühl et al., 2011). Следует лишь помнить, что концентрация ФС повышена при многих воспалительных заболеваниях и, в частности, при болезнях печени с цитолитическим синдромом (Dezier et al., 1992). Сказанное выше подтверждает правомочность рекомендаций определять концентрацию ФС и/или степень НТЖ у пациентов при первом же обращении к врачу по любому поводу. Это позволит выявлять лиц как с дефицитом (в первую очередь на доанемической стадии ГПС), так и с перегрузкой железом (Herbert, 1992).

Варианты ГПС. Рабочая классификация ГПС, как общего дефицита железа в организме, включает в себя два варианта: 1) *первичный (генетический, наследственный)*; 2) *вторичный (приобретенный)* (таблица). Известно, что ЖДА является одним из признаков ряда наследственных заболеваний, которые ассоциируются с мутациями в генах, регулирующих всасывание, транспорт и окисление железа (Andrews, 2008; Donker et al., 2014). Мутации, например, локализируются: в гене SLC11A2 – импортера железа в эритроцитах DMT-1 (Divalent Metal Transporter-1), в гене GLRX5 глутаредоксина 5 – участника биосинтеза железо-серных (Fe-S) кластеров в эритроцитах, в гене TF – железо-транспортного белка трансферрина, в гене CP плазменной ферроксидазы церулоплазмينا и в гене TMPRSS6 сериновой протеазы матриптазы 2 (Matriptase 2) – специфического ингибитора экспрессии гепцидина. Однако при заболеваниях, обусловленных мутациями в первых четырех генах, ЖДА сочетается с перераспределением железа и перегрузкой металлом за пределами эритрона, что свойственно дисидерозу. Поэтому до относительно недавнего времени единственным известным заболеванием, при котором развивается общий же-

лезодифицит, соответствующий критериям первичного ГПС, была *редкая железо-рефрактерная ЖДА (ЖРЖДА) – Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA)*, ассоциированная с мутациями в гене Tmprss6, локализованном в хромосоме 12q12-q13 (Du et al., 2008). «Дикий» Tmprss6 кодирует трансмембранную сериновую протеазу II типа, получившую название матриптаза 2 (Matrptase 2) и экспрессированную практически только в печени. Фермент способен гидролизовать фибриноген, фибронектин, коллаген I типа, а также фрагментировать гомоювелин – специфический модулятор железо-регуляторного гормона гепсидина.

Таким образом, патогенез ЖРЖДА, как первичного варианта ГПС, связан с повышением экспрессии гепсидина из-за неспособности дефектной матриптазы 2 подавлять его секрецию

путем разрушения гомоювелина. Гепсидин, в свою очередь, угнетает экспорт железа из энтероцитов в плазму крови путем интернализации и деградации ферропортина – трансмембранного переносчика металла.

Вторым заболеванием, претендующим на включение в группу первичного ГПС, является чрезвычайно редкий вариант *микроцитарной гипохромной анемии, ассоциированной с мутацией G75R в гене SLC11A2* (Blanco et al., 2009). Этот ген кодирует DMT-1 – переносчик железа из просвета 12-перстной кишки в цитоплазму энтероцитов через апикальную каемку этих клеток. Отметим, что анемия, ассоциированная с другими мутациями в данном гене, например, E399D, а также у полных гетерозигот по R416C и с.310-3_del CTT мутациям, сочетается с перегрузкой печени железом, что характерно для диссидероза.

Таблица. Рабочая классификация гипосидероза

Варианты гипосидероза		
Первичный (генетический, наследственный)	Вторичный (приобретенный)	
<p>1. Железо-рефрактерная железодефицитная анемия, ассоциированная с мутациями в гене Tmprss6, кодирующем сериновую протеазу Matrptase-2, ингибирующую гомоювелин – специфический модулятор экспрессии гепсидина.</p> <p>2. Микроцитарная гипохромная анемия, ассоциированная с G75R мутацией в гене SLC11A2, кодирующем DMT-1 – переносчик железа через апикальную поверхность энтероцитов 12-перстной кишки.</p>	<p>Латентный и клинически манифестированный гипосидероз с железодефицитной анемией, обусловленный недостаточным поступлением железа или повышенной потребностью в нем.</p> <p><i>Недостаточное поступление железа:</i></p> <p>1. Нарушение всасывания железа: энтерит, глютенная энтеропатия; резекция желудка и тонкой кишки; аденомы печени с гиперэкспрессией гепсидина.</p> <p>2. Снижение содержания железа в пище: вегетарианство; голодание/анорексия.</p> <p><i>Повышенная потребность в железе:</i></p> <p>1. Физиологические состояния: беременность и лактация; периоды роста детей и подростков.</p> <p>2. Адаптация в условиях Севера.</p> <p>3. Потери железа: кровопотери; регулярное донорство.</p>	
Периоды течения гипосидероза и их характеристика		
Латентный период	Период клинико-морфологической манифестации	Период выздоровления
<p>Уменьшение запасного фонда (печеночного депо) железа</p> <p>Ускоренное всасывание железа</p>	<p>1. Доанемическая стадия: сидеропенический синдром; гипосидеремия</p> <p>2. Анемическая стадия: прогрессирующий сидеропенический синдром; прогрессирующая гипосидеремия; железодефицитная анемия; гиперплазия эритроидного ростка костного мозга с задержкой созревания эритроидных клеток на уровне полихроматофильных нормобластов.</p>	<p>Нормализация процесса эритропоэза</p> <p>Нормализация показателей периферической крови и обмена железа</p> <p>Нормализация состояния больных.</p>

Необходимо подчеркнуть, что при лечении больных ЖРЖДА в связи с резистентностью заболевания к пероральным препаратам железа достижение частичного эффекта возможно лишь при применении парентеральных средств. Поскольку патогенез ЖРЖДА связан с блокированием всасывания металла в желудочно-кишечном тракте больных избыточно секретируемым гепсидином, перспективы в лечении пациентов связаны с использованием антигепсидиновых препаратов. Подобные средства, которые разрабатываются и уже применяются в терапии больных анемией хронической болезни, представлены антителами к гормону, блокаторами экспрессии гепсидина и его модулятора гемоувелина, в том числе эритроферроном – недавно открытым гормоном эритробластов (Смирнов и др., 2016).

В основе вторичного (приобретенного) варианта ГПС лежит несоответствие между поступлением железа в организм и потребностью в нем. Это наиболее частый, общеизвестный и глубоко изученный ГПС, который встречается при физиологических состояниях, сочетается с процессами адаптации организма и осложняет широкий круг заболеваний (см. таблицу). Открытие железо-регуляторного гормона печени гепсидина позволило добавить к перечню последних редкие аденомы этого органа, сопровождающиеся рефрактерной ЖДА. В подобных наблюдениях отмечено, что после резекции новообразований у больных спонтанно происходила нормализация картины крови. Оказалось, что клетки аденом отличались высоким уровнем экспрессии mRNA гепсидина, тормозящим всасывание железа в кишечнике (Weinstein et al., 2002). В целом диагностика вторичного ГПС в латентном и, особенно, в клинически манифестированном периоде как на доанемической стадии, так и при развитии ЖДА, а также способы профилактики и лечения больных детально разработаны, поэтому мы не ставили своей целью их обсуждение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипосидероз как форма микроэлементоза с нарушением обмена железа (сидероза) относится к одному из наиболее распространенных патологических состояний у жителей Земли. Гипосидероз является следствием длительного отрица-

тельного баланса железа и проходит этапы от нормального состояния обмена микроэлемента с его запасами разной величины, до железодефицита без анемии и, наконец, до дефицита железа с анемией. Поэтому в его развитии могут быть выделены три периода: латентный, клинико-морфологической манифестации и выздоровления. Латентный период характеризуется нормальными гемограммами периферической крови и показателями обмена железа, уменьшением запасного фонда и усилением его всасывания. Период клинико-морфологической манифестации гипосидероза протекает в две стадии – доанемическую и анемическую. Доанемическая стадия характеризуется сидеропеническим синдромом, гипосидеремией и нормальными гемограммами периферической крови, анемическая – железодефицитной анемией на фоне прогрессирования сидеропенического синдрома и гипосидеремии. В периоде выздоровления нормализуются кроветворение, гемограммы периферической крови и состояние больных.

С учетом того обстоятельства, что железодефицитная анемия является относительно поздним проявлением гипосидероза, наиболее целесообразным и перспективным в плане лечения больных представляется распознавание этого состояния в доанемической (гипосидеремической) стадии. Поводом к обследованию с обязательным использованием тестов оценки состояния фондов, запасов и обмена железа даже при нормальных гемограммах периферической крови могут служить жалобы пациентов на слабость, утомляемость, общее недомогание, снижение работоспособности. Поскольку в подавляющем числе случаев гипосидероз представлен вторичным вариантом, то есть осложнением какой-либо болезни, обследование должно быть направлено на распознавание основного заболевания. Группа риска по развитию вторичного гипосидероза в первую очередь включает детей, подростков, молодых и беременных женщин, приверженцев вегетарианства и ограничительных диет, а также лиц, страдающих заболеваниями, сопровождающимися нарушением всасывания железа и кровопотерями. В случаях неэффективности применения пероральных препаратов железа при лечении больных железодефицитной анемией необходимо исключать редкий первичный вариант гипосидероза.

ЛИТЕРАТУРА

- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.
- Жуковская Е.В., Павлова Г.П., Румянцев А.Г. Нейрокогнитивные нарушения при сидеропенических состояниях у детей и подростков (обзор). Микроэлементы в медицине. 2016. Т. 17. Вып. 3. С. 8–13.
- Идельсон Л.И., Воробьев П.А. Железодефицитные анемии. В кн.: Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3. С. 171–190.
- Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. Л.: Наука, 1982. 224 с.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М., 2015. 43 с.
- Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. АМН СССР. М.: Медицина, 1988. 336 с.
- Смирнов О.А. Гемохроматоз как природная модель изучения основных этапов обмена железа и железорегуляторных генов. В кн.: Современные проблемы патологии: Сборник научных трудов, посвященный 100-летию со дня основания СПбГМА им. И.И. Мечникова. Под ред. чл.корр. РАМН, з.д.н. РФ, проф. Н.М. Аничкова. СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2007. С. 132–142.
- Смирнов О.А. Гиперсидероз и диссидероз с позиций данных о гемохроматозе. Архив патологии. 2008. Т. 70. Вып. 3. С. 3–8.
- Смирнов О.А. Микроэлементоз с нарушением обмена железа: номенклатура и классификация. Архив патологии. 2011. Т. 73. Вып. 4. С. 59–64.
- Смирнов О.А., Смирнова О.Н. Анемия при хронических заболеваниях и опухолях: современные представления о патогенезе и перспективы в лечении больных. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8. № 3. С. 100–106.
- Andrews N.C. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood. 2008; 112(2):219–230.
- Blanco E., Kannengiesser C., Grandchamp B., Tasso M., Beaumont C. Not all DMT1 mutations lead to iron overload. Blood Cells Molecules and Diseases. 2009; 43:199–201.
- Camaschella C. Iron deficiency. Blood. 2019; 133(6):30–39.
- Dezier J.F., Vernet M. Determination de la ferritine serique: Interet et limites. Presse Medicale. 1992; 21(27):1283–1286. [in French].
- Donker A.E., Raymakers R.A., Vlasveld L.T., van Barneveld T., Terink R., Dors N., Brons P.P., Knoers N.V., Swinkels D.W. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. Blood. 2014; 123(25):3873–3886.
- Du X., She E., Gelbart T., Lee P., Xia Y., Khovananth K., Mudd S., Mann N., Moresco E.-M., Beutler E., Beutler B. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. Science. 2008; 320:1088–1092.
- Faller M., Matsunaga M., Yin S., Loo J.A., Guo F. Heme is involved in microRNA processing. Nat. Struct. Mol. Biol. 2007; 14(1):23–29.
- Herbert V. Everyone should be tested for iron disorders. J. Amer. Dietetic Association. 1992; 22(12):1502–1509.
- Hoffman R., Benz E., Silberstein L., Heslop H., Weitz J., Anastasi J. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2012.
- Krayenbühl P.-A., Battagay E., Breyman C., Furrer J., Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood. 2011; 118(12):3222–3227.
- Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfsdorf J.I., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. Blood. 2002; 100(10):3776–3781.
- WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization. 2001:114.
- Yin L., Wu N., Curtin J.C., Quatanani M., Szwegold N.R., Reid R.A., Waitt G.M., Parks D.J., Pearce K.H., Wisely G.B., Lazar M.A. Rev-erb α , a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. Science. 2007; 318:1786–1789.

HYPOSIDEROSIS AS THE FORM OF MICROELEMENTOSIS WITH IRON METABOLISM DISORDER

O.A. Smirnov, O.N. Smirnova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Piskariovsky pr., 47, 195067, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT. The main forms of microelementosis with iron metabolism disorder are hypsiderosis (iron deficiency), hypersiderosis (iron overload) and dissiderosis ((a faulted) redistribution of iron between functional and storage pools). In the discussion article reviewed notions about hypsiderosis, its periods, stages and variants. The periods of hypsiderosis are latent, clinical and morphological manifestation, and recovery. The characteristics of the latent period are: normal haemogram of the peripheral blood, absence of hypsideremia, lowering (depletion) of the iron storage pool, intensification of the intestinal iron absorption. There are two stages of the period of clinical and morphological manifestation – preanemic and anemic. The preanemic stage includes clinical syndrome of sideropenia, hypsideremia and normal haemogram of the peripheral blood. In the anemic stage sideropenic syndrome and hypsideremia progress, and the main sign – iron deficiency anemia – develops. The period of recovery is characterized by normalization of haematopoiesis, haemogram and the status of a patient. Two variants of hypsiderosis exist. The primary variants of hypsiderosis embrace diseases associated with mutations of iron regulatory genes, f. ex. rare Iron Refractory Iron De-

iciency Anemia associated with mutations in *TMPRSS6* gene, encoding serine protease Matriptase 2, that inhibits haemojuvelin – specific hepcidin modulator. Most often and well known secondary hyposiderosis is caused by physiologically increased iron requirements in children, teens, young and pregnant women, by reduced iron intake, or by pathological defective absorption or chronic blood loss.

KEYWORDS: microelementosis with iron metabolism disorder; hyposiderosis, forms, stages, variants.

REFERENCES

- Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. [Human microelementoses: etiology, classification, organopathology]. Moscow: Meditsina, 1991 [in Russ.].
- Zhukovskaya E.V., Pavlova G.P., Rumyantsev A.G. [Neurocognitive disorders at sideropenic states in children and adolescents]. Trace Elements in Medicine (Moscow). 2016, 17(3):8–13 [in Russ.].
- Idelson L.I., Vorobyov P.A. [Iron deficiency anemias. In: A.I. Vorobyov, eds. Handbook of hematology. Moscow: Newdiamed, 2005 [in Russ.].
- Petrov V.N. [Physiology and pathology of iron metabolism]. Leningrad: Nauka, 1982 [in Russ.].
- Rumiantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M., Tarasova I.S. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of iron deficiency anemia]. Moscow, 2015 [in Russ.].
- Sarkisov D.S. [Articles of the history of the general pathology]. USSR Academy of Medical Sciences. Moscow: Meditsina, 1991 [in Russ.].
- Smirnov O.A. [Haemochromatosis as natural model to study of main stages of iron metabolism and iron-regulatory genes. In: N.M. Anichkov, eds. Current problems of pathology. Saint-Petersburg: SPbGMA named after I.I. Mechnikov, 2007 [in Russ.].
- Smirnov O.A. [Hypersiderosis and dissiderosis in the context of data on hemochromatosis]. Arkhiv Patologii (Moscow). 2008, 70(3): 3–8 [in Russ.].
- Smirnov O.A. [Microelementosis with iron metabolism disorder: the nomenclature and classification]. Arkhiv Patologii (Moscow). 2011, 73(4): 59–64 [in Russ.].
- Smirnov O.A., Smirnova O.N. [Anemia in chronic diseases and tumors: modern data about pathogenesis and perspectives in patients treatment]. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Michnikov (Saint-Petersburg). 2016, 8(3): 100–106 [in Russ.].
- Andrews N.C. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*. 2008; 112(2):219–230.
- Blanco E., Kannengiesser C., Grandchamp B., Tasso M., Beaumont C. Not all DMT1 mutations lead to iron overload. *Blood Cells Molecules and Diseases*. 2009; 43:199–201.
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019; 133(6):30–39.
- Dezier J.F., Vernet M. Determination de la ferritine serique: Interet et limites. *Presse Medicale*. 1992; 21(27):1283–1286. [in French].
- Donker A.E., Raymakers R.A., Vlasveld L.T., van Barneveld T., Terink R., Dors N., Brons P.P., Knoers N.V., Swinkels D.W. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood*. 2014; 123(25):3873–3886.
- Du X., She E., Gelbart T., Lee P., Xia Y., Khovananth K., Mudd S., Mann N., Moresco E-M., Beutler E., Beutler B. The serine protease *TMPRSS6* is required to sense iron deficiency. *Science*. 2008; 320:1088–1092.
- Faller M., Matsunaga M., Yin S., Loo J.A., Guo F. Heme is involved in microRNA processing. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2007; 14(1):23–29.
- Herbert V. Everyone should be tested for iron disorders. *J. Amer. Dietetic Association*. 1992; 22(12):1502–1509.
- Hoffman R., Benz E., Silberstain L., Heslop H., Weitz J., Anastasi J. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2012.
- Krayenbühl P.-A., Battagay E., Breymann C., Furrer J., Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011; 118(12):3222–3227.
- Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfsdorf J.I., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002; 100(10):3776–3781.
- WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization. 2001:114.
- Yin L., Wu N., Curtin J.C., Quatanani M., Szwergold N.R., Reid R.A., Waitt G.M., Parks D.J., Pearce K.H., Wisely G.B., Lazar M.A. Rev-erb α , a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. *Science*. 2007; 318:1786–1789.