

4. The effect of exposure to low frequency electromagnetic fields (EMF) as an integral part of the housing system on anxiety – related behaviour, cognition and welfare in two strains of laboratory mouse / O. Burman, G. Marsella, A. Di Clemente, L. Cervo // Plos one. – 2018. – Vol. 13, № 5. – P. 197 – 200.
5. Effects of Extremely Low – Frequency Electromagnetic Fields on Neurogenesis and Cognitive Behavior in an Experimental Model of Hippocampal Injury / M.H. Sakhaie, M. Soleimani, B. Pourheydar [et al.] // Behavioral Neurology. – 2017. – Vol. 2017, № 1. – P. 919.
6. Hosseini, E. Ubiquitous extremely low frequency electromagnetic fields induces anxiety – like behavior: mechanistic perspectives / E. Hosseini // Electromagnetic Biology and Medicine. – 2024. – Vol. 43, № 4. – C.220 – 235.

Сведения об авторах

А.А. Аллилуева* – студент

В.Ф. Асфандиярова – студент

И.Ю. Маклакова – доктор медицинских наук, доцент

Information about the authors

A.A. Alliluyeva* – Student

V.F. Asfandiarova – Student

I. Yu. Maklakova – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

allilueva05@mail.ru

УДК: 616.155.194.8

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ К ФЕРРОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ, НАСЛЕДУЕМОЙ ПО АУТОСОМНО – РЕЦЕССИВНОМУ ТИПУ

Амарова Марьям Абдурашидовна, Сивкова Валерия Анатольевна, Катырева Юлия Евгеньевна, Гаврилов Денис Сергеевич

Кафедра биологии и биотехнологий

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Распространенность анемии колеблется в зависимости от пола и возраста людей. Рефракторная наследственная железодефицитная анемия (iron – refractory iron deficiency anemia – IRIDA) – редкая форма анемии, обусловленная нарушением обмена железа в результате мутаций в гене Tmprss6. Коррекция анемии у пациентов с IRIDA занимает длительный период времени, часто полностью восстановить нормальную концентрацию гемоглобина не удаётся. **Цель исследования** – анализ современных данных о механизмах железодефицитной анемии и выявление эффективных методов лечения рефрактерной к ферротерапии железодефицитной анемии. **Материал и методы.** Проведено обзорно – аналитическое исследование научных статей и публикаций, посвященных теме рефрактерной к ферротерапии железодефицитной анемии. Применялись методы исследования: теоретический анализ, интерпретация и обобщение научных данных. **Результаты.** Установлено, что лечение IRIDA пероральными препаратами железа неэффективно, частичный эффект можно получить при использовании парентеральных препаратов железа. Причиной IRIDA является врожденный генетический дефект – мутация гена, кодирующего трансмембранную сериновую протеазу 6 (TMPRSS6). Следствием данного генетического дефекта является гиперпродукция гепсидина. Нередко симптомы болезни выражены слабо, из – за этого часть случаев так и не диагностируется. **Выводы.** Подозрение на IRIDA (железорезистентную железодефицитную анемию) возникает в случае умеренной железодефицитной анемии с чрезвычайно низким уровнем железа, MCV и MCH. Лечение IRIDA (железорезистентной железодефицитной анемии) пероральными препаратами железа неэффективно, из – за высокого уровня гепсидина, частичный эффект можно получить при использовании парентеральных препаратов железа.

Ключевые слова: анемия, малокровие, железодефицит, гемоглобин, железо, диагностика, лечение, ферритин, клинические симптомы, IRIDA, аутомно – рецессивный тип наследования, рефрактерная к ферротерапии железодефицитная анемия.

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA REFRACTORY TO FERROTHERAPY, INHERITED IN AN AUTOSOMAL RECESSIVE TYPE

Amarova Maryam Abdurashidovna, Sivkova Valeria Anatolyevna, Kатырева Yulia Evgenyevna, Gavrilov Denis Sergeevich

Department of Biology and Biotechnologies

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The prevalence of anemia varies depending on the gender and age of people. Refractory hereditary iron deficiency anemia (iron – refractory iron deficiency anemia – IRIDA) is a rare form of anemia caused by impaired iron metabolism as a result of mutations in the TMPRSS6 gene. Correction of anemia in patients with IRIDA takes a long period of time, often it is not possible to completely restore the normal hemoglobin concentration. **The aim of the study** is to analyze current data on the mechanisms of iron deficiency anemia and identify effective methods for treating iron deficiency anemia refractory to ferrotherapy. **Material and methods.** A review and analytical study of scientific articles and publications devoted to the topic of iron deficiency anemia refractory to ferrotherapy was conducted. The following research methods were used: theoretical analysis, interpretation and generalization of scientific data. **Results.** It has been established that treatment of IRIDA with oral iron preparations is ineffective; a partial effect can be achieved by using parenteral iron preparations. IRIDA is caused by a congenital genetic defect – a mutation of the gene encoding transmembrane serine protease 6 (TMPRSS6). The consequence of this genetic defect is hyperproduction of hepcidin. Often, the symptoms of the disease are weakly expressed, because of this, some cases are never diagnosed. **Conclusions.** Suspicion of IRIDA (iron – resistant iron deficiency anemia) occurs in case of moderate iron deficiency anemia with extremely low iron levels, MCV and MCH. Treatment of IRIDA (iron – resistant iron deficiency anemia) with oral iron preparations is ineffective due to the high level of hepcidin; a partial effect can be achieved by using parenteral iron preparations.

Keywords: anemia, anemia, iron deficiency, hemoglobin, iron, diagnostics, treatment, ferritin, clinical symptoms, IRIDA, autosomal recessive inheritance, iron deficiency anemia refractory to ferrotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

По глобальному отчету Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) на 2024 год во всем мире от анемии страдают около 1,62 миллиарда человек, что составляет около 24,8% от всего населения планеты [1]. Распространенность анемии колеблется в зависимости от пола и возраста людей.

Основные виды анемии:

железодефицитная – наиболее распространенный вид анемии, возникающий из – за дефицита железа в организме);

мегалобластная – возникает из – за недостатка витаминов группы В, особенно В12 или фолиевой кислоты, что приводит к изменению формы и увеличению размеров эритроцитов;

гемолитическая – форма анемии возникающая, когда эритроциты разрушаются быстрее, чем организм может их восполнить;

анемия, возникающая на фоне хронических заболеваний, таких как рак, хронические инфекции или воспалительные процессы;

сидеробластная – состояние, при котором происходит нарушение синтеза гема и накопление железа в тканях;

фанкониевская – редкое наследственное заболевание, связанное с нарушениями функции костного мозга [2, 3];

рефрактерная к ферротерапии железодефицитная анемия (iron – refractory iron deficiency anemia – IRIDA) [4].

IRIDA (железодефицитная анемия, не поддающаяся лечению железом) представляет угрозу здоровью из – за своей хронической природы и невосприимчивости к железосодержащим препаратам. Лечение анемии у больных IRIDA протекает крайне медленно, и зачастую полное восстановление нормального уровня гемоглобина остается недостижимым. В раннем возрасте анемия может привести к задержке психомоторного развития и повышенной уязвимости к инфекционным заболеваниям. В более позднем возрасте это может проявляться в виде когнитивных нарушений и снижения успеваемости в образовательных учреждениях [5, 6, 7].

Цель исследования – анализ современных данных о механизмах железодефицитной анемии и выявление эффективных методов лечения рефрактерной к ферротерапии железодефицитной анемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обзорно – аналитическое исследование научных статей и публикаций, посвященных теме рефрактерной к ферротерапии железодефицитной анемии. Применялись методы исследования: теоретический анализ, интерпретация и обобщение научных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

IRIDA – наследственное заболевание, передающееся по аутосомно – рецессивному типу. Развитие IRIDA обусловлено врожденной мутацией в гене TMPRSS6, расположенном в 22 – й хромосоме. Этот ген кодирует матриптазу – 2, трансмембранную сериновую протеазу. Матриптаза – 2 выполняет функцию негативного регулятора экспрессии гепсидина, пептидного гормона, играющего ключевую роль в поддержании баланса железа в организме. Уровень гепсидина увеличивается при избытке железа и воспалительных процессах, и снижается при дефиците железа и недостатке кислорода. Гепсидин взаимодействует с ферропортином, находящимся в мембранах эритроцитов, макрофагов и гепатоцитов. В результате этого происходит интернализация и разрушение ферропортина, что приводит к уменьшению абсорбции железа в кишечнике, его рециркуляции и высвобождению из ресурсов ткани [8, 9].

Так как заболевание передается аутосомно – рецессивным путем, то пара здоровых носителей имеет один шанс из четырех передать болезнь следующему поколению. Были зарегистрированы случаи IRIDA у гетерозигот (только один мутировавший ген TMPRSS6), но при этом нельзя исключить вклад приобретенных факторов в возникновение железодефицитной анемии [10].

Исследования генотипа – фенотипа у пациентов с IRIDA ограничены. Описаны клинические случаи из разных семей с разным этническим происхождением. Выявлено 17 новых мутаций TMPRSS6 [11]. Все мутации нарушают активацию матриптазы – 2, снижают способность расщеплять мембранный HJV и ингибируют активацию гепсидина. Авторы подтверждают, что мутации TMPRSS6 приводят к полной или частичной отмене ингибирования гепсидина, что блокирует эффективность пероральных препаратов [11]. Частичный положительный результат лечения можно получить при использовании парентеральных препаратов железа [12, 13].

Подозрение на IRIDA (железорезистентную железодефицитную анемию) возникает в случае умеренной железодефицитной анемии с чрезвычайно низким уровнем железа, MCV и MCH. При этом ферритин может быть нормальным или слегка повышенным. Нередко симптомы болезни выражены слабо, из – за этого часть случаев так и не диагностируется [14, 15].

Методы диагностики:

Тест с нагрузкой железом. Уровень железа определяется дважды, до и после приёма препарата. Отсутствие значимого повышения, может указывать на IRIDA или проблемы с тонким кишечником.

Генетический анализ. Для окончательного подтверждения диагноза используется секвенирование гена TMPRSS6.

Исключение других причин дефицита железа. Необходимо исключить частые причины дефицита железа (диета с дефицитом железа, нарушения абсорбции и хроническая кровопотеря).

Дополнительные исследования. Могут быть рекомендованы компьютерная томография (КТ) и магнитно – резонансная томография (МРТ) [16].

Для лечения и профилактики ЖДА используют пероральные и парентеральные способы нормализации концентрации тканевых запасов железа. Парентеральный и пероральный методы имеют ряд отличий (Таблица 1).

Таблица 1.

Отличия парентерального метода от перорального

	Парентеральный*	Пероральный*

Скорость восстановления гематологических показателей до уровня нормы	3-4 дня	1-2 месяца
Эффективность при разной степени анемии	эффективен при средней и тяжелой степени анемии	недостаточно эффективен при тяжелой анемии
Побочные результаты	боль в месте инъекции	запоры, металлический привкус во рту
Особенности применения	требует стерильных условий и участия медицинского персонала	удобен для самостоятельного приема препаратов

Примечание: *Пероральные препараты удобны к применению, но имеют частые побочные эффекты желудочно – кишечного тракта и необходимость длительного лечения. **Парентеральный способ введения железа более эффективен, чем пероральный, в ситуациях, когда требуется быстро восполнить недостаток железа в организме для восстановления уровня гемоглобина, или если пероральные препараты не дают положительного результата.

Для лечения и профилактики назначают пероральные препараты двухвалентного или трехвалентного железа (Таблица 2).

Таблица 2.

Сравнение пероральных препаратов железа

	Двухвалентное	Трехвалентное
Скорость восстановления гематологических показателей	2-8 недель	2-4 месяца
Преимущества	-быстрое развитие терапевтического эффекта -высокая биодоступность -эффективное восстановление показателей	-безопасность -низкий риск передозировки
Побочные действия	-высокий риск передозировки -совместное употребление с пищей, особенно с молочными продуктами, яйцами и т.д., может снижать всасывание железа;	-повреждает ЖКТ

В нашей работе представлен пример лечения IRIDA препаратами трехвалентного железа парентеральным и пероральным способами (Таблица 3).

Таблица 3.

Результаты гематологических и биохимических анализов исследования

Показатель	Результат 1*	Результат 2*	Результат 3*	Референсные значения
Гематологические исследования				
Ретикулоциты	1,0 %	1,0%	1,0%	0,5 – 1,5%
Лейкоциты (WBC)	$5,0 \cdot 10^9/\text{л}$	$6,5 \cdot 10^9/\text{л}$	$4,1 \cdot 10^9/\text{л}$	$4,00 – 9,00 \cdot 10^9/\text{л}$
Эритроциты (RBC)	$4,12 \cdot 10^{12}/\text{л}$	$4,13 \cdot 10^{12}/\text{л}$	$4,38 \cdot 10^{12}/\text{л}$	$3,70 – 5,10 \cdot 10^{12}/\text{л}$

Гематокрит (HCT)	33,3 %	33,9%	34,0%	34,00 – 44,00%
Тромбоциты (PLT)	250*10 ⁹ /л	243*10 ⁹ /л	234*10 ⁹ /л	150,00 – 400,00*10 ⁹ /л
Тромбокрит (PCT)	0,220 %	0,210%	0,165%	0,108 – 0,400%
Большие тромбоциты (P-LCR)	25,6 %	25,1%	27,0%	13,00 – 43,00%
Гемоглобин (HGB)	116 г/л	114г/л	122г/л	120,00 – 140,00г/л
Биохимические исследования				
Железо	4,3мкмоль/л	10,3мкмоль/л	13,0мкмоль/л	9,0 – 30,4мкмоль/л
Ферритин	24мкг/л	20мкг/л	28мкг/л	10 – 120мкг/л

Примечание *результаты анализов до лечения, **спустя 2 месяца после приёма перорального препарата (Мальтофер, 100мг, железа (III) гидроксид полимальтозат), ***спустя 2 месяца после парентерального препарата (Ликферр100, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мутации TMPRSS6 сохраняют высокий уровень гепсидина, который вызывает железорефрактерную железодефицитную анемию (IRIDA), препятствуя всасыванию железа из двенадцатиперстной кишки. Этот гормон оказывает ингибирующее действие на всасывание железа в кишечнике и его рециркуляцию в результате разрушения эритроцитов в селезёнке. В результате снижается уровень сывороточного железа, что приводит к железодефицитной анемии [17].

Установлено, что после приема перорального препарата положительный результат отсутствовал, и симптомы рефрактерной железодефицитной анемии остались. После применения парентерального препарата наблюдались положительные изменения. Лечение IRIDA (железорезистентной железодефицитной анемии) с помощью пероральных препаратов железа оказывается неэффективным из – за высокого уровня гепсидина. Таким образом, парентеральное введение более эффективно благодаря быстрому действию, высокой результативности при тяжелых формах анемии и меньшему количеству побочных эффектов, а также из – за наличия видов анемии (IRIDA), которые не имеют другой способ лечения, несмотря на необходимость медицинского сопровождения.

Генотипирование пациентов с IRIDA помогает предсказать тяжесть IRIDA и может быть полезным для прогнозирования ответа на лечение железом.

Возможными методами лечения в будущем могут стать антитела против гепсидина. На данный момент только внутривенные препараты железа, которые высвобождают ионное железо и быстро насыщают перенос, могут привести к частичной коррекции анемии [18, 19].

Пациентам нужно помнить, что отсутствие положительного ответа на правильно назначенную пероральную ферротерапию является показанием для назначения парентеральных препаратов железа, а также для качественной диагностики [20, 21,22].

ВЫВОДЫ

1. Мутации TMPRSS6 сохраняют высокий уровень гепсидина, который вызывает железорефрактерную железодефицитную анемию (IRIDA).

2. Подозрение на IRIDA (железорезистентную железодефицитную анемию) возникает в случае умеренной железодефицитной анемии с чрезвычайно низким уровнем железа, MCV и MCH.

3. Симптомы болезни выражены слабо, из – за этого часть случаев не диагностируется.

4. Лечение IRIDA (железорезистентной железодефицитной анемии) пероральными препаратами железа неэффективно из-за высокого уровня гепсидина, частичный эффект можно получить при использовании парентеральных препаратов железа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. «Железодефицитная анемия». – 2024. – 24 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2?ysclid=m9gzcg24ne546052967 (дата обращения: 20.02.2025). – Текст: электронный.
2. Тухтасинова, М. Профилактика железодефицитной анемии / М. Тухтасинова, Г. Козимова, Х. Ноибжонова. // Экономика и социум. – 2024. – № 5 – 2. С. 1429 – 1431.
3. Нагимова Г.М. Совершенствование фармацевтической помощи потребителям железосодержащих лекарственных препаратов : специальность 14.04.03 «Организация фармацевтического дела» – диссертация кандидата фарм. наук / Нагимова Гузель Мударисовна, Башкирский государственный медицинский университет. – Москва, 2021. – 231 с.
4. Ошибки диагностики и лечение анемии, вызванной дефицитом витамина В12 / В.В. Черепанова, Г.В. Сиднев, Т.М. Коньшикина [и др.] // Онкогематология. – 2024. – № 1. – с.82 – 85.
5. Чернуха, Г.Е. Обильные менструальные кровотечения и анемия: проблема нарастает и требует решения / Г.Е. Чернуха // Гинекология. – 2024. – № 3. – С. 260 – 269.
6. Стругов, В. Железорефрактерная железодефицитная анемия / В.Стругов // Генетическая энциклопедия. – 2020. – № 3. – с. 45 – 51.
7. Трудности верификации причин железодефицитной анемии, рефрактерной к адекватно проводимой терапии препаратами железа / Ю.А. Дмитриева, М.Е. Лохматова, А.Л. Заплатников [и др.] // Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – № 3. – С. 279 – 283.
8. Fan, S. The global prevalence and ethnic heterogeneity of iron – refractory iron deficiency anaemia / S. Fan, T. Zhao, L. Sun // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2023. – Vol. 18, № 2. – P. 123 – 131.
9. Железорефрактерная железодефицитная анемия у детей: первые генетически подтвержденные случаи в России / М.А. Лунякова, В.Г. Демихов, Н.В. Инякова, Е.В. Райкина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 138 – 143.
10. Шулаев, А.В. Железодефицитные состояния: вопросы эпидемиологии и ассоциация с психологическим здоровьем пациента / А.В. Шулаев, Г.И. Чернобровкина // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 67 – 71.
11. Functional and clinical impact of novel Tmprss6 variants in iron – refractory iron – deficiency anemia patients and genotype – phenotype studies / L. De Falco, L. Silvestri, C. Kannengiesser [et al.] // Human Mutation. – 2021. – Vol. 35, № 11. – P. 1321 – 1329.
12. Анемия хронических заболеваний / Н.В. Куркина, Е.И. Горшенина, Л.В. Чегодаева, А.В. Полагимова // Клиническая онкогематология. – 2021. – № 14 (3). – С. 140 – 144.
13. Уразбаева, Г.Г. Заболевания крови, анемия и ее симптомы / Г.Г. Уразбаева. // Central Asian Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies. – 2024. – Vol. 1. – P. 30 – 32.
14. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики железодефицитной анемии: учебное пособие / под редакцией Е.В. Болотовой. – Краснодар : КубГМУ, 2022. – 144 с.
15. Клинико – анамнестические особенности динамики и трансформации железодефицитной анемии у девочек подростков / Ш.Х. Атаджанова, А.Ш. Арзикулов, Д.А. Мелиева [и др.] // Международный журнал научной педиатрии. – 2022. – № 3. – С. 5 – 22.
16. Кузьминых, А.А. Железодефицитная анемия у подростков на педиатрическом участке / А.А. Кузьминых, Е.И. Васильева, Т.С. Омолоева // Российский педиатрический журнал. – 2022. – № 3 (1). – С. 163.
17. Абдуллаева, М.Э. Современные методы лечения и профилактики железодефицитной анемии у детей / М.Э. Абдуллаева // Экономика и социум. – 2024. – № 4 – 2 (119). – С. 562 – 565.
18. Gritta, E. Iron – refractory iron deficiency anemia (IRIDA) / E. Gritta, S. Janka // University Hospital Hamburg. Department of Pediatric Hematology and Oncology. – 2020. – Vol. 2. – P. 7 – 9.
19. Анемия / Р.В. Орлова, О.А. Гладков, С.И. Кутукова [и др.] // Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 22 – 28.
20. Мухаммедова, З.Р. Анемия: причины, диагностика и подходы к лечению / З.Р. Мухаммедова // Наука и мировоззрение. – 2025. – Т. 1, № 36. – С. 280 – 284.
21. Тихомиров, А.Л. Проблема железодефицитной анемии у женщин: пути решения / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 1. – С. 44 – 50.
22. Арзикулов, А.Ш. Характер трансформации клиники железодефицитных анемий у девочек пубертатного периода / А.Ш. Арзикулов // Экономика и социум. – 2023. – № 11 (114). – С. 562 – 566.

Сведения об авторах

М.А. Амарова* – студент

В.А. Сивкова – студент

Ю.Е. Катырева – старший преподаватель кафедры

Д.С. Гаврилов – ассистент кафедры

Information about the authors

M.A. Amarova* – Student

V.A. Sivkova – Student

Yu.E. Katyeva – Senior Lecturer

D.S. Gavrilov – Department assistant

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

amarova.06@mail.ru