

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕРРИТИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Кулиева С.А.<sup>1</sup>, Агаева Х.А.<sup>2</sup>

Азербайджанский Медицинский университет<sup>1</sup>,  
НИИ Педиатрии им К.Фараджевой<sup>2</sup>

**В статье освещается диагностическая ценность определения ферритина. Ферритин, принимая участие в обмене железа является диагностическим маркером железодефицитной анемии. Кроме того ферритин имеет диагностическую ценность при гнойно-воспалительных, опухолевых заболеваниях. Определение ферритина актуально, для прогнозирования течения раннего неонатального периода у детей с перенесенной хронической внутриутробной гипоксией.**

*Ключевые слова:* ферритин, анемия, гнойно-воспалительные заболевания

Ферритин - белок, способный присоединить до 4500 атомов железа, что связано с его биологической функцией. Приблизительно 1/3 железа организма находится в составе ферритина, который является основным депо железа, защищающим организм от токсического эффекта его избыточного количества и служит мобильным резервом для эритропоэза [1,2]. В большинстве случаев ферритин воспринимается исключительно как маркер содержания железа, в то время как его клиническое значение выходит за рамки диагностики железодефицитной анемии (ЖДА), различных форм гемохроматоза (ГХ) и перегрузки железом (ПЖ) [3,4]. Для определения его существуют различные лабораторные методы, разработаны иммунохимические методы на основе трех принципов анализа: радиоиммунного (РИА), иммуноферментного (ИФА) и флуоресцентного (ФИА).

Наибольшее количество ферритина содержится в костном мозге, селезенке и печени, т.к. эти органы принимают наиболее активное участие в обмене железа. При синтезе железосодержащих белков используется не только железо пищи, но и железо, освобождающееся при постоянном распаде дефектных и старых эритроцитов в клетках печени и селезенки [5].

Ферритин сложный внутриклеточный водорастворимый белок круглой формы с мол.массой 440000 кД., находится во всех тканях организма, но больше в печени и клеточных элементах фагоцитарной мононуклеарной системы (моноциты, макрофаги), в меньшем количестве в костном мозге, селезенке. В крови обычно имеется только небольшое его количество.

Ферритин регулирует уровень железа в организме, служит резервным запасом железа на случай дополнительных потребностей: когда уровень железа низкий, железо, связанное с ферритином, выделяется в кровоток. С другой стороны, железо, которое может быть избыточным, хранится этим белком и выделяется, но позже, когда это необходимо [4,5].

Молекула этого железосодержащего белка имеет диаметр 12-13 нм и похожа на грецкий орех: скорлупа – апоферритин, ядро – компактно уложенные внутри атомы железа (гидроокись трёхвалентного железа, соединенная с остатком фосфорной кислоты) [1]. Основная функция ферритина – связать молекулы токсичного железа ( $Fe^{2+}$ ), хранить их в нетоксичной, растворимой в воде, безопасной, форме  $Fe^{3+}$  и высвободить в кровоток при необходимости. Нормы ферритина у детей увеличивается с возрастом [6,7,8].

*Нормы ферритина*

Возраст	Норма в нг/мл
Дети до 1 месяца жизни	25 – 200 (до 600)
От 1 до 2 месяцев	200 - 600
От 2 до 5 месяцев	50 - 200
От полугода до 12 лет	7 - 140

Определяя уровень ферритина сыворотки крови может косвенно измерить запасы железа, это более показательно чем показатель железа в крови, потому что ферритин может быть низок прежде чем появятся клинические симптомы железодефицита.

Концентрация сывороточного ферритина ниже 10-15 нг/мл характерна для неосложненной железодефицитной анемии [3, 9,10].

Определение концентрации ферритина необходимо для проведения дифференциальной диагностики между железодефицитной анемией и анемиями, обусловленными другими причинами, в том числе анемиями, которые развиваются при хронических инфекционных, ревматических и опухолевых заболеваниях [11]. Одним из основных механизмов анемий хронических заболеваний является перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при воспалительных или опухолевых процессах, что влечет за собой снижение сывороточного железа. Железо при этом накапливается в виде ферритина, но перенос его от ферритина к трансферрину нарушается. В этих случаях назначение препаратов железа по поводу мнимого железодефицита может привести к развитию вторичного гемосидероза. Дифференцировать истинную железодефицитную анемию и анемию хронических состояний возможно при условии определения уровня и сывороточного ферритина: в случае железодефицитной анемии наблюдается снижение уровня как сывороточного железа так и ферритина, а при анемиях хронических состояний снижение сывороточного железа сочетается с повышенным уровнем ферритина [12].

Понижение уровня ферритина может происходить быть при недостатке железа в продуктах питания, синдроме мальабсорбции, целиакии, нефротическом синдроме. Низкий уровень ферритина, вызванный плохой абсорбцией железа, хроническим или острым кровотечением, может привести к потенциально серьезным осложнениям для здоровья. Снижение количества ферритина опосредовано может привести к нарушению сердечного ритма, снижению сердечного выброса. У детей с синдромом дефицита внимания, гиперактивности (СДВГ) отмечается низкий уровень сывороточного ферритина. Дефицит железа вызывает поведенческие проблемы, когнитивные нарушения, нарушение дофаминергической нейротрансмиссии. Robert A. Dershowitz, Konofal Eatal. обнаружили значительную обратную корреляцию между уровнем ферритина в сыворотке крови и выраженностью СДВГ по шкале родительского рейтинга Коннеров (т. е. более низкие уровни были связаны с большей выраженностью симптомов) [13]. Средние уровни ферритина в сыворотке крови у детей с СДВГ были значительно ниже, чем у контрольных (23 нг/мл против 44 нг/мл).

Помимо железосвязывающей функции ферритин также участвует в регуляции работы клеточного звена иммунной системы. На секрецию ферритина клетками РЭС влияют Т-лимфоциты [14]. Ферритин в условиях *in vitro* подавляет ответ лимфоцитов на различные митогены, ингибирует лимфоцитарную реакцию, их миграцию и бласттрансформацию, блокирует доступ лимфоцитов к различным регуляторам, экранируя поверхность клетки от них.

Кроме того, ферритин обладает антиапоптотическим действием за счет сниже-

ния интенсивности оксидативного стресса [15].

Взаимосвязь плазматического ферритина со многими физиологическими процессами в организме позволяет отнести его к белкам острой фазы и к опухолевым маркерам [16]. Он может использоваться как маркер гипер-воспалительной реакции, при которой уровень ферритина резко возрастает (до тысяч и десятков тысяч нг/мл). К таким реакциям относится гемофагоцитарный синдром (ГФС) [17,18]. Повышение уровня ферритина может быть при гемохроматозе (увеличение общего содержания железа в организме), патологии печени, остром лимфобластном и миелобластном лейкозе, острых хронических инфекционных заболеваниях (остеомиелит, инфекции легких, ожоги, СКВ, ревматоидный артрит, лимфогранулематоз) [19]. Высокие значения ферритина отмечаются у детей, которым проводятся частые переливания крови или эритроцитарной массы. Чрезмерный стресс, анорексия (отсутствие или почти отсутствие кислорода), может привести к увеличению ферритина.

Определение ферритина в сыворотке крови имеет диагностическое значение при заболеваниях, сопровождающихся воспалительно-деструктивными некротическими процессами. При сахарном диабете, онкопатологии, особенно метастатических поражениях костного мозга ферритин служит своеобразным опухолевым маркером [20,21].

При многих злокачественных опухолях наблюдается гиперферритинемия. Часто она имеет связь с динамикой процесса и предложена в качестве маркера прогрессии заболевания и ответа на терапию при лимфомах [22,23,24].

Любой цитолиз приводит к повышению сывороточного ферритина, например, хронический гепатит, гемолиз, рабдомиолиз, инфаркт миокарда [18,19]. Более того, острые гепатиты (вне зависимости от этиологии) могут приводить к резкому повышению ферритина до 10000-20000 нг/мл [48]. Исследование Пол Адамса, проводившего скрининг гемохроматоза, выя-

вило ферритин как маркер наличия гепатита В или С.

При жировой печени, первой стадии повреждения печени, часто отмечается высокий уровень ферритина. Норвежское исследование, опубликованное в октябре 2008 года в номере журнала "PLoSone", показало, что среди обследуемых ими пациентов у большинства с гиперферритинемией, имелся стеатоз печени и инсулиновая устойчивость, состояние, которое может привести к диабету 2 типа.

В настоящее время проводится определение уровня ферритина для оценки степени тяжести заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе в отдельных работах рассматриваются - вопросы оценки степени тяжести, а также оценки эффективности лечения панкреатитов.

Обострение хронического панкреатита сопровождается увеличением в сыворотке крови ферритина от  $808,4 \pm 114,3$  нг/мл до  $1154,6 \pm 125,6$  нг/мл. (4)

С целью определения активности заболевания, интенсивности воспалительного процесса, прогноза больным с хроническим панкреатитом в стадии обострения показано определение содержания ферритина в сыворотке крови. В качестве одного из критериев эффективности проводимого лечения показано определение содержания противовоспалительных цитокинов и ферритина в период ремиссии хронического панкреатита. Интенсивность нарастания уровня сывороточного ферритина в сыворотке крови больных острым холециститом, а также соотношение сывороточных ферритина и трансферрина может использоваться для оценки эффективности проводимой консервативной терапии. Якубовский С.В. и др. предложили использовать сывороточный ферритин в качестве прогностического маркера эффективности консервативной терапии при остром холецистите и как маркер необходимости оперативного вмешательства [25,26]. В литературе встречается информация об информативности ферритина, как маркера интенсивности воспаления при перитоните

Тканевой (плацентарный) ферритин является малоизученным белком. Единичные сведения о его свойствах свидетель-

ствуют о том, что плацентарный ферритин может быть использован в качестве индикатора метаболических процессов в фетоплацентарной системе и маркера развития плода [27]. Для ранней диагностики перенесенной хронической внутриутробной гипоксии рекомендуется комплексное исследование ферритина в триаде мать-плацента-плод. Это имеет клиническое значение для прогнозирования течения раннего неонатального периода, осложненной постнатальной адаптации у доношенных новорожденных детей и качества развития ребенка на первом году жизни. Низкие их концентрации в тканях плаценты, сыворотке крови матери и пуповинной крови новорожденного отмечаются преимущественно при гестозах у матери и сопровождаются церебральными наруше-

ниями в раннем неонатальном периоде; высокие сывороточные концентрации этих белков прогностически неблагоприятны в плане развития инфекционной патологии у новорожденных детей [28,29].

При ЗВУР сывороточные и тканевые концентрации ферритина являются индикатором метаболических процессов. Выявлена связь низкой концентрации тканевого (плацентарного) и сывороточного ферритина у доношенных новорожденных со ЗВУР и ранней анемией. Как показывает этот обзор определение ферритина в педиатрии, в том числе и в неонатологии важно для изучения патогенеза, течения и прогноза широкого ряда патологических состояний, что указывает на важность внедрения определения этого показателя в клиническую педиатрию.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Митирев Ю.Г., Андреева А.П. и др. Ферритин: структура, функции и клинические аспекты // Гематология и трансфузиология // - 1983, №6, стр.38-44
2. Смирнова Л.А., Марцева С.П. Ферритин и его клиническое значение. Белорусский институт усовершенствования врачей. Институт биоорганической химии АН. РБ. 2007. Медицинские новости
3. Подулясская, А.Ю. Ферритины история изучения и клиническое значение /А.Ю. Подулясская // Сов.медицина № 2.- 1986. - с. 79-83
4. Сергеева А.И., Султанова Г.Ф. Клиническое значение определения концентрации ферритина в сыворотке крови // Казанский мед. журнал. т. 71.- № 3.
5. Alida M. K., Viljoen M. Acute Phase Proteins: Ferritin and Ferritin Isoforms // Acute Phase Proteins - Regulation and Functions of Acute Phase Proteins, Prof. Francisco Veas (Ed.), ISBN: 978-953-307-252-4, InTech
6. Петухов, В.И. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний /В.И. Петухов, Е.Я. Быкова, Д.К. Бондаре и др. // Гематология и трансфузиология. - 2003.- Т. 48.- № 2.- С.36-37.
7. Erik Andrews. Normal Ferritin Levels for Children. Nejm Journal Watch. Last Updated: Aug 14, 2017
8. Полякова С.И. Ферритин: референсные значения у детей / С.И. Полякова, М. И. Баканов, А. С. Потапов // Российский педиатрический журнал.- 2008. №2.-С. 4-8.
9. Сидер А.Л. URL: Нарушения метаболизма железа [Электронный ресурс] // <http://sideral.ru/narushenie-metabolizma> (Дата обращения: 15.05.2016)
10. Mitali Ruths Low Ferritin in Children. Nejm Journal Watch. Last Updated: Aug 14, 2017
11. Балашова Е.П., Мазур Л.И. Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей / Российский вестник перинатологии и педиатрии №4, 2005
12. Путинцев А.Б. Железодефицитная анемия и современные методы ее коррекции у беременных. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2005
13. Robert A. Dersheiwitz, Konofal E et al. Attention Deficit Disorder Arch Pediatr Adolesc Med, Dec 2004
14. Дрозд М.В. Анемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями: патогенетические особенности и возможности терапии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2007

15. Orino K., Lehman L., Tsuji Y., Ayaki H., et al. Ferritin and the response to oxidative stress // *Biochem J.* 2001. N 357(Pt 1). P. 241-247
16. Андреев Г.И. Ферритин как маркер железодефицитной анемии и опухолевый маркер. *Cbio.ru Интернет журнал о коммерческих биотехнологиях*
17. Rosário C., Zandman-Goddard G., et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome // *BMC Med.* 2013. N11. P. 185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
18. Ma A.D., Fedorow Y.D., Roehrs P. Hyperferritinemia and haemophagocytic lymphohistiocytosis: single institution experience in adult and pediatric patients // *Blood.* 2012. Vol. 120(21). Abstract 2135
19. Якубовский С. В., Конопелько Н. Ф., Кривоно с Д. П. Металлопротеины как маркеры острой фазы воспаления у больных острым холециститом [Электронный ресурс]// Электронная версия «Медицинского журнала» медицинского университета, 2007. № 1 U R L :
20. Pavesi F. Serum ferritin as a tumor marker in patients with solid neoplasms // *Haematologica.* 1987. Vol. 72, P. 415-419
21. Wormsbecker A. J, Sweet D. D, Mann S. L et al. Conditions associated with extreme hyperferritinaemia (>3000 ng/L) in adults // *Internal Medicine Journal.* 2015. Vol. 45(8). P. 828. DOI. 10.1111/imj.12768
22. Florido M.M. et al. Evaluation of iron, transferrin and ferritin serum levels in patients with severe sepsis and septic shock // *Crit Care.* 2012. Vol. 16(Suppl 1). P. 424. doi. 10.1186/cc11031
23. Essaadouni L., Naji Y., Tazi- Mezalek Z. et al. Diagnostic d'une hyperferritinémie // *Annales de medecine et de therapeutique.* 2009. Vol. 1, N1 PP: 36 – 39
24. Robic M., Conduite à tenir devant une hyperferritinémie [Электронный ресурс] // *Hepatoweb URL: https://hepatoweb.com/DES/DES\_GO/ SEMINA-IRE\_102006. / Hyperferritinemie.pdf* (дата обращения: 15.05.2016)
25. Илюкевич Г.В., Смирнова Л.А. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните // *Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед.-биол. наук.* 2002. N2. С.23-25
26. Живаева Н.С. Клинико-прогностическое значение цитокинов, ферритина у больных хроническим панкреатитом алкогольной и билиарной этиологии // автореферат кандидата медицинских наук
27. Бахарев В.А., Демидов В.Н, Фанченко Н.Ф.. Современные возможности диагностики и профилактики перинатальной патологии // *Рос. медиц. вестник.* 2000. -№ 1 - С. 51
28. Штепо М.В. Клиническое значение определения ферритина и микроциркуляции крови у новорожденных с последствиями хронической внутриутробной гипоксии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2009
29. Лапеко С.В. Клинико-прогностическое значение ферритина антенатальных типов гемоглобина у новорожденных со ЗВУР автореферат 2009

XÜLASƏ

**YENİDOĞULANLARDA FERRİTİNİN TƏYİN EDİLMƏSİNİN  
KLİNİK-DİAQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ**

**Quliyeva S.A.<sup>1</sup>, Ağayeva X.A.<sup>2</sup>**

*Azərbaycan Tibb Universiteti<sup>1</sup>*

*K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu<sup>2</sup>*

**Açar sözlər:** *ferritin, anemiya, irinli-iltihablı xəstəliklər*

Məqalədə ferritinin təyin edilməsinin klinik-diaqnostik əhəmiyyəti vurğulanır. Ferritin, dəmir mübadiləsində iştirak edən, dəmir çatışmazlığı anemiyasının diaqnostik markeridir. Bundan əlavə, ferritin irinli -iltihabi, şiş xəstəlikləri üçün diaqnostik əhəmiyyət kəsb edir. Ferritinin müəyyən-ləşdirilməsi xronik bətdaxili hipoksiya keçirən uşaqlarda erkən neonatal dövrünün gedişini proqnozlaşdırmaq üçün vacibdir.

**SUMMARY**

**CLINIC-DIAQNOSTIC IMPORTANCE OF DETERMINING  
FERRITIN IN NEWBORN**

**Kuliyeva S.A.<sup>1</sup>, Agaeva X.A.<sup>2</sup>**

*Azerbaijan Medical University<sup>1</sup>*

*Scientific Research Institute of Pediatrics named K.Y.Farajova<sup>2</sup>*

**Key words:** *ferritin, anemia, purulent-inflammatory diseases*

The article highlights the diagnostic value of the determining of ferritin. Ferritin, taking part in the exchange of iron. Ferritin is a diagnostic marker of iron deficiency anemia. In addition, ferritin has a diagnostic value for purulent-inflammatory, tumor diseases. The definition of ferritin is relevant for predicting the course of the early neonatal period in children with chronic intrauterine hypoxia.