

Анемический синдром у пациентов терапевтического стационара

Черепанова В. В.

д.м.н., консультант-гематолог, ГБУЗ ГKB № 33, г. Нижний Новгород

E-mail: cherepanova.v@inbox.ru

Аннотация

Известно, что анемический синдром утяжеляет течение и прогноз различных заболеваний из-за повреждения кислородтранспортной системы организма. В статье приведены данные о распространенности анемии среди больных терапевтического стационара, приведена структура анемий, показано, что наиболее часто встречаются анемии хронических заболеваний, подчеркнуто, что в группе анемий имеет место высокая коморбидность. Отмечены возможности оптимизации диагностики и лечения анемического синдрома.

Ключевые слова: дефицит железа, железodefицитная анемия, анемия воспаления, коморбидность

За последние 10-15 лет были сделаны важные открытия, которые значительно улучшили наше понимание патогенеза железodefицитных синдромов (ЖДС), механизмов развития анемии воспаления. Сегодня понимание дефицита железа (ДЖ) уже не ассоциируется только с абсолютным дефицитом железа (АДЖ) и железodefицитной анемией (ЖДА). Были открыты ряд наследственных ЖДС и создано новое поколение препаратов для внутривенной ферротерапии. К ЖДС в настоящее время относят АДЖ, функциональный дефицит железа (ФДЖ) и дефицит железа на фоне воспаления – депонирование железа (iron sequestration), связанное с повышенной продукцией гепцидина.

Абсолютный дефицит железа развивается вследствие значительного снижения (вплоть до полного отсутствия) запасов железа в депо и проявляется пониженным уровнем ферритина сыворотки. Выделяют три стадии ДЖ: 1) *истощение запасов железа (прелатентный ДЖ)* – стадия повышенной абсорбции железа, с повышенной концентрацией циркулирующего трансферрина и содержанием ферритина сыворотки (ФС) меньше 12 мкг/л; 2) *железodefицитный эритропоэз (латентный ДЖ)* – характеризуется насыщением трансферрина железом (НТЖ) менее 16%, содержанием ФС менее 12 мкг/л и повышением уровня сывороточного трансферринового рецептора (сТФР) при нормальном уровне Hb; 3) *железodefицитная анемия* – финальная стадия ДЖ, характеризующаяся снижением уровня гемоглобина и неэффективным эритропоэзом с повышенным уровнем эндогенного эритропоэтина (ЭПО), с возможными клиническими проявлениями [1,2,3].

По данным ВОЗ, распространенность АДЖ является наиболее высокой у детей раннего возраста, беременных и женщин репродуктивного возраста, а также у лиц старше 60 лет. Выявление кровопотерь является клинически наиболее важным не только потому, что они являются одним из частых факторов развития АДЖ. Устранение источника кровотечения позволяет исключить рецидив анемии после восполнения запасов железа в

организме. Большинство пациентов с АДЖ хорошо отвечают на терапию пероральными препаратами железа. Лишь в редких случаях АДЖ, связанных с нарушением всасывания железа в кишечнике, а также при наличии противопоказаний для пероральной ферротерапии, может потребоваться применение внутривенных препаратов железа.

Функциональный дефицит железа. В 1982 году в публикации Finch С.А. и Huebers Н. [5] впервые появилось описание относительного дефицита железа. Авторы определили его как состояние, когда повышенные потребности эритрона в железе превосходят доступные возможности в снабжении железом. В дальнейшем этот синдром стал известен как ФДЖ. Развитие ФДЖ можно проследить у пациентов или здоровых добровольцев, получающих терапию рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО) без применения препаратов железа. В результате многократного увеличения эритропоэтической активности костного мозга (КМ), стимулированного рчЭПО, потребности клеток эритроидного ряда в железе значительно возрастают, что приводит к снижению показателей НТЖ, ФС и развитию ФДЖ. Следствием ФДЖ, также как и других ЖДС, является железодефицитный эритропоэз – один из важных факторов резистентности к рчЭПО терапии. По этой причине дополнительное использование препаратов железа является необходимым условием применения любых стимуляторов эритропоэза.

Развитие ФДЖ также возможно в любых других ситуациях, связанных со стимуляцией эритропоэза. Например, при повторных эксфузиях крови (с целью заготовки аутологичной крови перед операцией, сопровождающейся значительной кровопотерей) интенсивность костномозгового кроветворения может возрасть в 6-8 раз. У пациентов, получающих рчЭПО терапию, развитие ФДЖ возможно даже в случае нормальных запасов железа. Несмотря на восьмикратное увеличение кишечной абсорбции железа, ФС и НТЖ снижаются на 50%. Применения пероральных препаратов железа, по-видимому, недостаточно, чтобы обеспечить полноценный ответ на рчЭПО терапию. В большинстве рандомизированных клинических исследований было показано, что внутривенные препараты железа способны обеспечить максимальный ответ на эритропоэзстимулирующую терапию.

Дефицит железа вследствие воспаления (депонирование железа) или анемия хронических заболеваний (АХЗ). Этот ЖДС развивается при различных воспалительных, инфекционных, онкологических состояниях и связан с повышенной продукцией гепцидина. Являясь гормоном, секретлируемым гепатоцитами в условиях воспаления, гепцидин блокирует и всасывание железа в кишечнике и реутилизацию железа из депо, тем самым снижая концентрацию этого микроэлемента в плазме крови, что способствует развитию железодефицитного эритропоэза. Складывается ситуация, похожая на ФДЖ – при наличии достаточных (или даже повышенных) запасов железа в депо эритроидные клетки испытывают дефицит функционального железа, необходимого для нормального кроветворения. Механизм действия гепцидина связан со связыванием и деградацией ферропортина – основного переносчика железа из кишечника в плазму крови. Повышенные уровни гепцидина обнаруживаются при широком спектре воспалительных

заболеваний, включая ревматологические, воспалительные заболевания кишечника, инфекции, критические состояния и злокачественные новообразования. Повышение продукции гепцидина приводит к гипоферремии, железодефицитному эритропоэзу и в настоящее время считается одним из ключевых факторов развития анемии воспаления. Открытие гепцидина привело к созданию новой группы препаратов для лечения анемий – антагонистов гепцидина. Помимо воспаления, недавно стал известен молекулярный дефект (мутация в гене TMPRSS6), который приводит к продукции гепцидина в неадекватно высокой концентрации и развитию железорефрактерной железодефицитной анемии (IRIDA – iron-refractory iron deficiency anemia) вследствие резкого снижения кишечной абсорбции и поступления железа из макрофагов. Данный вид анемии характеризуется: 1) низкими показателями гемоглобина, ФС и НТЖ, 2) высоким уровнем гепцидина и 3) низкой эффективностью ферротерапии, в том числе внутривенными препаратами железа. Кроме IRIDA, известны и другие наследственные ЖДС, которые могут быть причиной развития анемии [4].

В той или иной клинической ситуации у пациента возможно развитие одного или комбинации из 2-3 ЖДС, что приводит к железодефицитному эритропоэзу и анемии. Именно этот факт объясняет значительную частоту резистентности к ферротерапии. Дифференциальная диагностика ЖДС позволяет уточнить наиболее вероятную причину железодефицитного эритропоэза в каждом конкретном случае и определить рациональную тактику лечения анемии.

Знание распространенности анемии необходимо для врачей всех специальностей, научных сотрудников и работников сферы организации здравоохранения. Известно, что анемия утяжеляет течение различных заболеваний из-за повреждения кислородтранспортной системы организма, а, следовательно, вызывает развитие гипоксического синдрома.

Цель исследования

Изучить распространённость и структуру анемического синдрома у больных терапевтического профиля многопрофильной больницы для того, чтобы понять возможности терапевтического воздействия.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось путем ретроспективного изучения историй болезни 1789 человек, которые лечились в терапевтических отделениях ГКБ №33 г. Н. Новгорода в период с 01.01.12 по 01.07.12.

У больных определяли: общий анализ крови на гематологических анализаторах «Micros 60» и «MicroCC 18» (RBC – количество эритроцитов крови, HGB (Hb) – концентрация гемоглобина, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW – коэффициент вариации эритроцитов по объему, WBC – количество лейкоцитов крови, PLT – количество тромбоцитов крови; СОЭ определяли методом Панченкова; показатели обмена железа – сывороточное железо (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС) – спектрофотометрическим методом на анализаторе А25-Bio-Systems; ферритин сыворотки крови – методом ИФА; осуществляли подсчет ретикулоцитов. У части больных проведено исследование пунктата костного мозга.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, терапевтический профиль заболеваний, наличие анемии, которая определялась по уровню гемоглобина (менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин). Диагноз ЖДА ставился при наличии клинических признаков дефицита железа, гипохромной микроцитарной анемии (MCV <75 фл., MCH <24 пг), снижении сывороточного железа СЖ <12,5 мкмоль/л, ферритина сыворотки крови <15 нг/мл, повышения ОЖСС. Диагноз мегалобластной анемии ставился при обнаружении у больного с типичной клинической картиной (поражение желудочно-кишечного тракта, нервной системы) гиперхромной макроцитарной анемией (MCV от 100 до 150 фл, MCH от 40 до 50 пг), мегалобластического типа кроветворения (по данным миелограммы), лейкопении со сдвигом лейкоцитарной формулы «вправо», тромбоцитопении, низкого содержания витамина В₁₂ (<180 нг/л) или снижение фолатов сыворотки (<6 мкг/л). Диагноз АХЗ ставился при наличии хронического заболевания. Лабораторная диагностика АХЗ: 1) Hb<120 г/л; 2) MCV и MCH в норме или незначительно снижено; 3) повышение ферритина сыворотки >30 мкг/л; 4) низкий уровень ретикулоцитов; 4) СЖ снижено; 5) ОЖСС повышена.

Статистический анализ данных осуществляли с использованием программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». При приближенно нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (\pm SD).

Результаты и обсуждение

Из 1789 исследованных пациентов анемия, как самостоятельное заболевание встретилось в 32 случаях (1,8 %); анемия, как фоновое и/или сопутствующее заболевание – в 323 случаях (18,1%), что в совокупности составило 355 случаев (19,9 %). Из них женщин – 221 (62,4%); мужчин – 134 (37,6%). Средний возраст пациентов, страдающих анемией, составил: у мужчин 66 ± 14 лет, у женщин 67 ± 16 лет; чаще данное заболевание встречается в пожилом возрасте (62,5 % от числа всех анемий).

Анемия как самостоятельное заболевание была выявлена только у 32 больных из 355 (9%): женщин – 22, мужчин – 10.

Анемический синдром у терапевтических больных исследуемой группы (323 человека) встречался при следующих заболеваниях: ИБС – 189 пациентов (58,5 %), из них женщин – 114, мужчин – 75; сахарный диабет – 37 больных (11,4%), из них женщин – 25, мужчин – 12; ХОБЛ – 12 пациентов (3,7%), из них у женщин – 6, мужчин – 6; пневмония – 13 больных (4 %), из них женщин – 8, мужчин – 5; гипертоническая болезнь – 10 пациентов (3,1 %), из них женщин – 7, мужчин – 3; цирроз печени – 9 больных (2,8%), из них женщин – 5, мужчин – 4; кардиомиопатия – 9 пациентов (2,8%), женщин – 5, мужчин – 4; на другие виды терапевтических заболеваний, сопровождающихся анемическим синдромом приходится 44 пациента (13,6%).

Анемия легкой степени тяжести отмечалась у большинства больных (59,2%), средней степени – у 25,1%, а тяжелой – у 15,7% пациентов.

В изучаемой группе больных из 355 случаев чаще всего встречалась АХЗ – 39,4% (140 пациентов), на втором месте (26,5% – 94 пациента) анемия неуточненной этиологии, на третьем – ЖДА (27,3% – 97 пациентов), мегалобластные анемии отмечались у 24 пациентов (6,8%). Гематологические параметры при анемиях в изучаемой группе больных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Гематологические параметры у терапевтических больных, страдающих различными видами анемий (M ± SD).

Параметры	АХЗ n=140	ЖДА n=97	Мегалобластные анемии, n=24
Hb (г/л)	102,6±17,4	88±21,4	81±26,8
MCV (фл)	87±4,85	71,4±10,9	111±12,7
MCH (пг)	87±4,85	71,4±10,9	111±12,7
RDW (%)	13,9±2,18	16,5±2,7	16,5±4
WBC (10 ⁹ /л)	9±8,9	7,5±3,4	6,8±5,7
PLT (10 ⁹ /л)	285,2±154,2	273±112	172,3 ±84
СОЭ (мм/ч)	39,3±15,9	25,8±17	28,6±20
Fe сыворотки (мкмоль/л)	13,8±6,1	7,5±5,9	22,9±8,5
Rt (‰)	7,25±4	19±16	8±2,8

В настоящее время ферритин используется как основной маркер для определения запасов железа. Общепринятым нижним порогом для ферритина принято считать 15 нг/мл. Однако, уровень ферритина в 30 нг/мл более приемлем для определения дефицита запасов железа в прогностическом плане. Используя уровень ферритина в 30 нг/мл как критический, железодефицитную анемию удаётся выявить в 92-98 % случаев.

Нами было проведено определение сывороточного железа и ферритина у 50 больных с установленной анемией хронических заболеваний (табл. 2).

Таблица 2. Содержание сывороточного железа и ферритина у больных с АХЗ ($M \pm SD$).

Показатель	Средняя концентрация (n=50)
Сывороточное железо (мкмоль/л)	10,8±6,1
ОЖСС (%)	68±9
Ферритин (нг/мл)	254±32

Исходя из представленных данных, видно, что у больных АХЗ имеет место нормальное содержание запасов железа при незначительном снижении сывороточного железа и некотором повышении ОЖСС, что говорит о наличии у этих больных функционального ДЖ.

В исследуемой группе пациентов отмечается высокая коморбидность. Нами был произведён анализ показателей функциональной активности почек на примере креатинина сыворотки, мочевины и СКФ, подсчитанной методом CDK-EPI, у 258 больных терапевтического профиля с различными видами анемий (табл. 3).

Таблица 3. Оценка функциональной активности почек у терапевтических больных с анемическим синдромом ($M \pm SD$).

Параметры	АХЗ n=140	ЖДА n=97	Мегалобластные анемии n=21
Мочевина ммол/л	9,2±1,7	7,8±1,8	8,1±1,9
Креатинин ммол/л	123±23	102±19	108±20
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	56,2±16,5	66,9±19,8	63,6±21,2

У больных АХЗ отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин./1,73 м². Анемический синдром при хронических заболеваниях может быть обусловлен различными дополнительными причинами: развитием ЖДА, аутоиммунной гемолитической анемии, В₁₂-дефицитной анемии и так далее, то есть иметь смешанный генез (сочетание АХЗ с ЖДА, мегалобластной анемией и др.). При АХЗ может отмечаться дефицит фолиевой кислоты, что обусловлено увеличением потребности в фолатах и нарушением питания. Поэтому для уточнения диагноза должен проводиться достаточный объем обследования пациента. Сочетание анемии с хроническими заболеваниями почек значительно снижает их функциональные возможности, ухудшает качество жизни и увеличивает количество госпитализаций в год в 4,5 раза. Это обстоятельство подчеркивает важность лечения анемического синдрома.

В связи с этим была проанализирована тактика лечения анемии в условиях стационара. Оказалось, что у 11 пациентов отсутствовало лечение анемического синдрома, необоснованное назначение препаратов железа отмечено у 23 больных, необоснованное назначение витамина В₁₂ – у 9, а фолиевой кислоты – у 4 пациентов, кроме того у 109

больных отмечено использование препаратов железа, фолиевой кислоты и витамина В12 до установления нозологической формы анемий, недостаточная доза препаратов железа (менее 200 мг/сутки элементарного железа) была отмечена у 5 обследуемых; во время проводимого лечения только у семи пациентов осуществлялся контроль уровня ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) на 5-8 день лечения. Итак, обнаружались дефекты в лечении анемии у 161 из 355 пациентов.

Заключение

Таким образом, анемия является распространенным заболеванием у больных в стационарах терапевтического профиля (19,8%). Частота анемии увеличивается с возрастом – 62,5% пациентов старше 65 лет. Наиболее часто болеют лица женского пола (62,4% из числа анемий). По степени тяжести чаще всего встречаются анемии легкой степени, но анемии средней и тяжелой степени, представляющие серьезную опасность для жизни и требующие немедленного лечения, в совокупности составляют 41,8%. Самой распространенной формой анемии является АХЗ (39,4%). Следует обратить внимание на то, что встречается достаточно большой процент анемий невыясненной этиологии – 26,5%. Вероятно, это можно объяснить неполнотой обследования пациентов, что требует выработки четкого алгоритма диагностики анемий у терапевтических больных. Обращают на себя внимание обнаруженные дефекты в терапии анемии. Исправление их будет способствовать улучшению качества жизни пациентов, уменьшению повторных госпитализаций, снижению смертности.

Литература

1. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А.Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с.
2. Дементьева И.И., Чарная М.А., Морозов Ю.А. Анемии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 302 с.
3. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Федорова М.М. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа. Учебное пособие. Тверь: ООО Издательство "Триада", 2014. 69 с.
4. Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей. М.: МИА, 2013. 261 с.
5. Huebers, H.A., Beguin, Y., Pootrakul, P., Einspahr, D. Finch, C.A. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990; 75 (1): 102–107.

Anemic syndrome in Therapeutic Hospital Patients

Cherepanova V. V.

Doctor of Medicine, medical consultant, Nizhni Novgorod City Clinical Hospital № 33

Abstract

It's known that anemia syndrome makes heavy the course and prognosis of different diseases because of body's oxygen transfer system damage. The article presents data on anemia prevalence in medical hospital patients and anemia composition and shows that most often case is anemia of chronic diseases, also high comorbidity in anemia groups is underlined. The possibilities of optimization of anemia syndrome diagnosis and management are presented.

Key words: iron deficiency, iron deficiency anemia, anemia of inflammation, comorbidity

References

1. Rukavicyn, O. A., ed. Gematologiya: nacional'noe rukovodstvo. [Hematology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015.
2. Dementeva, I. I., M. A. Charnaya, and Y. A. Morozov. Anemii [Anemias]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013.
3. Dolgov, V. V., S. A. Lugovskaya, M. E. Pochtar, and M. M. Fedorova. Laboratornaya diagnostika narushenij obmena zheleza. Uchebnoe posobie. [Laboratory diagnosis of iron metabolism disorders. Textbook]. Tver: OOO Izdatel'stvo "Triada", 2014.
4. Stuklov, N. I., V. K. Alpidovskij, and P. P. Ogurcov. Anemii. Klinika, diagnostika i lechenie. Uchebnoe posobie dlya vrachej. [Anemia. Clinic, diagnosis and treatment. Textbook for doctors]. Moscow: MIA, 2013.
5. Huebers, H. A., Y. Beguin, P. Pootrakul, D. Einspahr, and C. A. Finch. "Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis." *Blood* 75, no. 1 (1990): 102-07.