

Казакбаева Х.М., Сулейманова Д.Н.,
Нагаева Е.А., Наджмитдинова М.А.,
Исмаилова Г.Н., Алчинбаева Р.М.,
Бахрамова ХХ., Болтаходжаева О.А.,
Ташипулатов С. А., Пулатова Н.

Актуальность. Практикующие врачи не всегда проводят дифференциальную диагностику между различными формами анемии. Нередко диагноз железодефицитная анемия (ЖДА) выставляется только на основании показателей гемоглобина и эритроцитов, не проводятся исследования в соответствии со стандартами, необоснованно назначаются препараты железа, особенно парентеральные формы. При отсутствии эффекта от ферротерапии или ухудшении состояния пациента их направляют на консультацию к гематологу в НИИГиПК, где при обследовании выявляются другие формы анемии - гемолитическая, апластическая, витамин В¹²-дефицитная, фолиеводефицитная, или анемия хронических заболеваний. Естественно, что при таких диагнозах препараты железа противопоказаны, особенно парентеральные формы, т.к. это приводит к развитию гемосидероза. Гемосидероз - это тяжелое системное заболевание, при котором излишки железа накапливаются во внутренних органах (печень, селезенка, сердце, легкие, почки), что приводит к нарушению их функций.

На консультацию к гематологу также часто и без оснований направляются больные с анемией хронических заболеваний, лечением которых должны заниматься специалисты соответствующего профиля. Например, сепсис, хронические заболевания почек, печени почти всегда сопровождаются анемией, также как и онкологические, эндокринологические заболевания. Такие болезни как ревматизм, туберкулез, бруцеллез, коллагенозы, заболевания ЖКТ также часто сопровождаются анемией.

В настоящее время роль АХЗ в клинической практике остается недооцененной, тогда как своевременное выявление и лечение АХЗ приводит к значительному повышению качества жизни пациентов и улучшению исхода хронических заболеваний.

Этиология этих анемий при АХЗ различна. Они могут быть обусловлены гемолизом (сепсис с гемолитическим компонентом), дефицитом белков (цирроз печени, ХПН), витаминов, микроэлементов, нарушением выработки эритропоэтина (ХПН) или других звеньев эритропоэза, нарушением всасывания железа (патология печени, хронический дуоденит) и пр. Не исключены случаи, когда АХЗ сопровождается дефицитом железа, конечно, в таких случаях назначение препаратов железа вполне оправдано. Однако, необходимо подтвердить дефицит железа специальными индикаторами например -

АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови МЗ РУз; ТашПМИ

сывороточное железо. При необходимости исследуются и другие индикаторы дефицита железа - ферритин, трансферрин, I трансферриновые рецепторы, гепсидин и др.

Цель данной статьи - ознакомить практикующих врачей с современными и собственными данными по дифференциальной диагностике анемий, показать значение патогенетического подхода к лечению анемий, акцентировать внимание врачей на показаниях и противопоказаниях к препаратам железа.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) - является второй по распространенности после железодефицитной (ЖДА) и наблюдается; пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. При АХЗ период жизни эритроцитов укорочен, но более важным фактором, способствующим развитию анемии является относительная недостаточность эритропоэза для компенсации укороченной периода жизни эритроцитов. Традиционно система здравоохранения не обращала внимания на анемию как серьезное и распространенное состояние. Однако данные Национального центра статистики здоровья (The National Center for Health Statistics) и недавние признаки Департаментом проблем здравоохранения обслуживания населения США (the United States Department of Health and Human Services) анемия значительной проблемой здравоохранения населения являются сигналом для пересмотра влияния анемии на состояние здоровья.

При хроническом течении анемии она сопровождается более гипохромной, с более выраженным воспалительным компонентом в ее этиологии. При острой инфекции, когда анемия развивается быстро, она часто нормохромная. При хронических воспалительных процессах таких как ревматоидный артрит, туберкулез, остеомиелит, системные грибковые инфекции средняя клеточная концентрация гемоглобина (МСНС) обычно колеблется между 25 и 321 (нормальная величина 32-36%). Ниже представлены краткие данные о наиболее часто встречающихся АХЗ.

Анемия при сердечно-сосудистых заболеваниях. Анемия является частым состоянием, которое может способствовать развитию или усугублять течение сердечно-сосудистого заболевания. Низкие уровни гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht) ассоциируются с повышенной заболеваемостью и смертностью от

сердечнососудистых заболеваний у пациентов с конечной стадией почечного заболевания и застойной сердечной недостаточностью. Клинические исследования показывают, что возможна регрессия гипертрофии левого желудочка при коррекции анемии. Предварительные данные показывают, что коррекция анемии может повысить переносимость физических нагрузок и уменьшить неблагоприятные исходы у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Анемия является частым состоянием у пациентов пожилого возраста, госпитализированных с острым инфарктом миокарда, и проведение патогенетической терапии может улучшить исход основного заболевания.

Анемия при сахарном диабете. Диабетическая нефропатия и диабетическая нейропатия способствуют развитию анемии у пациентов с сахарным диабетом.

В процессе хронического заболевания почек анемия развивается рано у пациентов с сахарным диабетом. Также ЖДА приводит к высокой частоте сердечно-сосудистых заболеваний у данных пациентов. Анемия у пациентов с сахарным диабетом ассоциируется с повышенной частотой ретинопатии и отеком желтого пятна сетчатки.

Анемия у пациентов с сахарным диабетом поддается ферротерапии, если подтвержден дефицит железа.

Анемия при злокачественных новообразованиях. Поскольку анемия является частым осложнением злокачественных новообразований и их лечения, оценка анемии должна проводиться у всех пациентов со злокачественными новообразованиями. Анемия вызывает симптомы истощения, среди которых утомляемость является наиболее частым, она в свою очередь приводит к неблагоприятному воздействию на исход злокачественного новообразования. Показано, что терапия методом ферротерапии уменьшает потребность в гемотрансфузиях, улучшает качество жизни больных и улучшает исходы лечения злокачественных новообразований.

Анемия при ревматоидном артрите. Анемия является частым состоянием при ревматоидном артрите и может представлять важную клиническую проблему для многих пациентов. Основным видом анемии у пациентов с ревматоидным артритом является железодефицитная анемия. Ферротерапия приводит к коррекции анемии у большинства пациентов с ревматоидным артритом и может привести к улучшению исхода заболевания и качества жизни больных. Ферротерапия эффективна при подготовке пациента с ревматоидным артритом к аутодонорству до проведения рекомендуемого оперативного вмешательства и снижает потребность в проведении гемотрансфузий.

Анемия при хронических заболеваниях почек - является частым осложнением хронического

заболевания почек, развивается рано и усугубляется по мере его прогрессирования, имеет множество неблагоприятных последствий, влияющих на качество жизни, когнитивные функции, переносимость физических нагрузок, иммунный ответ и функцию сердца.

Раннее выявление и лечение анемии, связанной с хроническим заболеванием почек, для предотвращения серьезных последствий - идея, предложенная нефрологами и получившая название «Период лечения почечной анемии».

Положительные стороны коррекции анемии у пациентов с хроническими заболеваниями почек включают уменьшение заболеваемости и смертности, сроков госпитализации; улучшение качества жизни, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение когнитивных функций и половой функции.

Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника. Анемия наблюдается у многих больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Многие факторы способствуют возникновению анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, включая кровопотерю, неадекватное питание/всасывание и воспалительный процесс, лежащий в основе самого заболевания. Полученные данные предполагают наличие взаимосвязи между анемией, тяжестью заболевания и качеством жизни у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Ферротерапия может быть эффективна в лечении анемии, связанной с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

Анемия в хирургической практике. Половина хирургических больных могут иметь анемию вследствие самих болезней, по поводу которых они нуждаются в проведении операции. Послеоперационная анемия может наблюдаться у 90% пациентов. У хирургических больных ЖДА повышает послеопераци-

о иную заболеваемость и смертность и снижает качество жизни.

Показано, что лечение пред- и послеоперационной анемии методом тотальной ферротерапии уменьшает потребность в проведении гемотрансфузий и улучшает исход заболеваний и качество жизни пациентов.

Анемия у лиц пожилого и старческого возраста. ЖДА не является нормальным состоянием в пожилом возрасте. Недооценка анемии в пожилом возрасте может привести к поздней диагностике потенциально излечиваемого состояния. Не леченая анемия в пожилом возрасте ассоциируется с повышением смертности, повышением распространенности различных сопутствующих заболеваний и снижением функциональной активности. Показано, что ферротерапия у лиц пожилого возраста улучшает исходы хронических заболеваний.

Дифференциальная диагностика между ЖДА и АХЗ. Наиболее важной является дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ. В клинической практике часто встречаются случаи сочетания ЖДА и АХЗ, диагностика которых особенно трудна. И при ЖДА и при АХЗ уровни сывороточного железа снижены, что отражает абсолютный дефицит железа при ЖДА и гипоферремию на фоне воспаления при АХЗ, связанную с реутилизацией железа из клеток

моноцитарно-макрофагальной системы. Поэтому только определение уровня сывороточного железа (СЖ) не может быть положено в основу дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ. Сывороточный ферритин (СФ), как основной маркер запасов железа в организме, является наиболее надежным критерием диагностики ДЖ. Снижение уровня СФ < 15 нг/мл - абсолютный признак ЖДА. Однако ферритин является одним из острофазовых протеинов, и его концентрация повышается при воспалении, что затрудняет диагностику ДЖ у пациентов с различными воспалительными и онкологическими заболеваниями (например, на фоне кровотечений у пациентов с раком толстой кишки или язвенным колитом). В этих случаях рекомендуется определение концентрации сывороточных трансферриновых рецепторов (СТФР).

Уровень СТФР повышен при ЖДА и остается нормальным при АХЗ или в случаях анемии смешанного генеза (АХЗ+ЖДА). Сывороточные уровни провоспалительных цитокинов не изменяются при ЖДА и существенно повышены при АХЗ.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика между ЖДА, АХЗ и ЖДА+АХЗ					
	гемоглобин	Сывороточное железо	Сывороточный ферритин	Сывороточный ферритиновый рецептор	Провоспалительные цитокины в сыворотке
ЖДА	низкий	низкий	низкий	высокий	норма
АХЗ	низкий	Низкий или высокий	норма или высокий	норма	высокий
ЖДА+АХЗ	низкий	низкий	высокий	высокий	высокий

Таблица 2

Дифференциальная диагностика анемий на уровне СВП				
Вид анемии	Гемоглобин	Число эритроцитов	Цветовой показатель	Препараты железа
Железодефицитная	снижен	норма	снижен	показаны
В 12 дефицитна	снижен	снижено	повышен	противопоказаны
Фолиево-дефицитная	снижен	снижено	повышен	противопоказаны
Апластическая	снижен	снижено	норма	противопоказаны
Гемолитическая	снижен	снижено	норма или повышено	п роти вопоказаны
АХЗ	снижен	снижено	норма	По показаниям

диа1
уро)
Опр
лесс
пос:
ЭП(
мы..
СТИ
1
абс<
аде;
Неа
ане:
тел:
мел
дач
тог
ход
дь
соп
осн
это:
пик
осн
ПОЕ
зат
сид
цес
ше:
вае
СЫ1
час
А*
гам с
а
НЫ1
др.
1. К -
11:
D.N
Mic
Chn
Wo:
Vol
eryt
Anc
1., «
Br!
Bac
Rui
Gui
Soc
9..
Far..
nat:
20Г
(20
ery

Важное значение для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ и имеет определение уровня сывороточного эритропоэтина (ЭПО). Определение уровня сывороточного ЭПО целесообразно при концентрации НЬ < 100 г/л, поскольку при более высоком НЬ значения ЭПО, как правило, остаются в пределах нормы. Однако для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА наибольшее значение имеет абсолютная величина сывороточного ЭПО, а адекватность продукции ЭПО степени анемии. Неадекватно низкая продукция ЭПО степени анемии - характерная особенность АХБ.

На уровне СВП можно провести предварительную дифференциальную диагностику между различными формами анемии.

Лечение АХЗ. Лечение АХЗ - трудная задача и требует от врача глубокого знания патогенеза и этиологии анемии. При этом необходимо принимать во внимание течение и стадию основного заболевания, возраст пациента, сопутствующие болезни, осложнения. Лечение основного заболевания, в тех случаях, когда это, возможно является методом выбора терапии АХЗ. Адекватная и эффективная терапия основного заболевания приводит к быстрому повышению уровня гемоглобина.

Известно, что всасывание железа при АХЗ затруднено, из-за повышенной выработки геп- сидина, что обусловлено воспалительным процессом. Гепсидин антагонист железа, чем выше концентрация гепсидина, тем ниже всасываемость железа. Напоминаем, что железо всасывается в 12 перстной кишке и начальной части тонкого кишечника, поэтому в случае АХЗ предпочтение следует отдавать препаратам для внутривенного введения. У пациентов с анемией на фоне хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и др.) парентеральная ферротерапия приводит к быстрому

ответу в виде повышения уровня НЬ. Таким образом, парентеральные препараты железа следует назначать всем пациентам с АХЗ в сочетании подтвержденным абсолютным дефицитом железа. В случае диагноза АХЗ+ЖДА или ЖДА можно рекомендовать препарат «Сукрофер», который успешно применяется в клинической практике в последнее время. Препарат «Сукрофер» предназначен для парентерального применения, препарат не требует пробного теста, не имеет нефротоксического эффекта, а железо высвобождается медленно для его специфического транспорта протеинами. Дозировка выше 300 мг может вводиться в течение 2х часов безопасно, и в течение 3,5 часов у диализных больных. Максимальная доза 500мг, свободное железо отсутствует, не гистотоксичен. Препарат не может вводиться в неразведенном виде в/в, или в физиологическом растворе в течение диализа. Исследования, проведенные по изучению эффективности и безопасности препарата «Сукрофер» указывают на снижение дозы эпинефрина примерно на 70% у пациентов находящихся на гемодиализе, и на 75% у пациентов на преддиализе. Значение уровня гемоглобина значительно повышалось за 24 дня по сравнению с исходными значениями. Препарат не выводится при диализе, хорошо переносится. Применение ферротерапии является прекрасной альтернативой переливанию крови у пациентов с АХЗ+ЖДА, снижается потребность в гемотрансфузиях. Следует подчеркнуть, что в соответствии со стандартами МЗ РУЗ назначать препараты железа в инъекциях следует только после подтверждения дефицита железа (определение сывороточного железа).

Таким образом, дифференциальный подход к лечению анемии - залог успеха. При отсутствии эффективности лечения следует уточнить форму анемии, провести более углубленную дифференциальную диагностику, и при необходимости консультировать у гематолога.

Литература

1. Каримов Х.Я., Сулейманова Д.Н. Профилактика дефицита железа в Республике Узбекистан, Монография, Ташкент, 2010.
2. Рукавицин О.А., Анемии / Под ред. Рукавицина О.А., Павлова А.Д. С-Петербург, 2011.
3. Tazhibaev S., Suleimanova D.N., Rahimjanov Sh. Anemia prevention and control programme impact evaluation in Uzbekistan//Cosequences and Control of Micronutrient Deficiencies: Science, Policy and Programs - Defining the Issues.- Istanbul, Turkey.- 2007,- P. 75.4.. Lauren Hund, Christine A. Northrop-Clewes, Ronald Nazario, Dilora Suleymanova // A Novel approach to Evaluating the Iron and Folate Status of Women of Reproductive Age in Uzbekistan after 3 Years of Flour Fortification with Micronutrients// PLOS ONE November 2013. Vol. 8. Is. 11. - P. 1-113.5. Eschbach J.W.: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. Kidney Int 35: 134-148. 1989.
6. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease (2006). In: *Am J Kidney Dis* 47 (5 Suppl 3), S. SI 1-145.
7. Me Dougall I.C., Hutton R.D., Cavill I, Coles G.A., Williams J.D.: Poor response to treatment of renal anemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *BrMed J* 299: 157-158, 1989.
8. Mancina GJ, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, BOhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Simes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members (2013): 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). In: *Journal of Hypertension* (31), S. 1281-1357.
- 9.. Medice (2009): Fachinformation. Hg. v. Medice, дата доступа 13.12.2013.
10. Pugh-Clarke, Karen; Cooper, Liz; Turner, June; Fermin, Jenny (2009): An evidence-based approach to anaemia management in predialysis chronic kidney disease. In: *J Ren Care* 35 Suppl 2, S. 29-31.
11. Sunder-Plassmann G., Horl W.H. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2070-2076.
12. Silverstein S.B., Rodgers G.M. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; 76: 74-78.
13. Silverberg, D. S.; Blum, M.; Agbaria, Z.; Deutsch, V.; Irony, M.; Schwartz, D. et al. (2001): The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period. In: *Clin Nephrol* 55 (3), S. 212-219.
14. Tagboto, Senyo; Cropper, Liz; Mostafa, Samiul; Turner, June; Bailey, Georgina; Pugh-Clarke, Karen (2008): Intravenous iron in chronic kidney disease: haemoglobin change shortly after treatment of patients neither on dialysis nor on erythropoietin. In: *J Ren Care* 34 (3), S. 112-115.