

В.В. Ботвиньева¹, О.Б. Гордеева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Перспективы диагностики и лечения различных видов анемии у детей

Контактная информация:

Ботвиньева Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, заслуженный деятель науки РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 727-03-46

Статья поступила: 03.05.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Обзор литературы посвящен обмену железа, представлен современный взгляд на классификацию, диагностику и лечение анемии. Подробно изложены новейшие данные о патогенетических изменениях, происходящих в организме при различных вариантах анемического синдрома, в том числе генетически обусловленных. Представлена оценка диагностической значимости эритроцитарных индексов. Особое внимание уделено железодефицитным состояниям, а также анемии, развивающейся на фоне хронических болезней. Даны рекомендации по выбору патогенетической терапии анемии, определены состояния, когда целесообразно назначение препаратов железа и эритропоэтина.

Ключевые слова: анемический синдром, эритрон, эритропоэтин, лабораторные маркеры метаболизма железа, гипоксия, эритропоэз, классификация, диагностика, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 35–40)

35

ВВЕДЕНИЕ

Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствуют о том, что анемия требует пристального внимания, так как вопросы диагностики и возможности современной терапии все еще остаются малоизученными. Несмотря на то, что в детском возрасте могут возникнуть любые варианты анемий, центральное место все же занимают анемии, связанные с дефицитом веществ (в частности железа), необходимых для нормального кроветворения. В то же время отдельные клинические формы анемий развиваются в результате разнообразных воздействий и имеют сложный патогенез, как, например, анемия хронических заболеваний. При наличии анемии замедляется рост ребенка, нарушается его гармоничное развитие, чаще развиваются интеркуррентные заболевания, формируются очаги хронической инфекции, отягощается течение других патологических процессов. Глубокие тканевые и органые изменения при анемическом синдроме приводят к развитию гипоксии и расстройствам клеточного метаболизма. Своевременная диагностика, восполнение дефицита железа, лечение самой анемии и сопутствующих заболеваний способствуют полному выздоровлению. Благодаря широкому

внедрению в практику современных гематологических анализаторов, позволяющих учитывать различные эритроцитарные индексы, а также введению новых лабораторных показателей обмена железа значительно расширились возможности дифференциальной диагностики анемии. Актуальной проблемой остается поиск доступных лабораторных методов, позволяющих проводить дифференциальную диагностику анемических состояний.

АНЕМИЯ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ)

Анемия — патологическое состояние, сопровождающееся падением уровня гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови. В детской практике можно использовать нормативные данные R. Sills [1] или критерии ВОЗ, которые характеризуют анемию как снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л у детей от 6 мес до 6 лет, менее 115 г/л у детей от 6 до 11 лет и менее 120 г/л у детей старше 12 лет и взрослых. В большинстве признанных в медицинском мире классификаций основу составляет механизм развития заболевания, который делит анемию на три основные группы: постгеморрагические; гемолитические и вследствие нарушения образования эритроцитов и гемоглобина.

V.V. Botvinyeva¹, O.B. Gorgeeva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Prospects of diagnostics and treatment of different anemia kinds in children

The literature review offers modern anemia diagnostics principles. The latest data on the pathogenetic changes occurring in the body at certain anemia syndrome kinds are stated in detail. Special attention is given to anemia developing in the setting of chronic diseases.

Key words: anemia syndrome, iron metabolism laboratory markers, hypoxia, erythropoiesis.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 35–40)

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация анемий до сих пор остается спорной. В соответствии с морфологическим и функциональным состоянием костного мозга, его способностью к регенерации и компенсации анемического состояния различают следующие формы анемии:

- гиперрегенераторную;
- регенераторную (при острой кровопотере, гемолизе);
- гипорегенераторную (при хронической кровопотере);
- гипопластическую;
- апластическую;
- диспластическую, или дизэритропоэтическую.

В нашей стране широкое распространение получила классификация, предложенная Л. И. Идельсоном и И. А. Кассирским [2], которая группирует анемии по этиопатогенетическому принципу. Позднее эта классификация была несколько видоизменена Г. А. Алексеевым [3]. Однако следует подчеркнуть, что в каждом конкретном случае у каждого отдельного больного могут наблюдаться различные сочетания патофизиологических механизмов, приводящих к развитию анемии. Существуют и классификации, учитывающие тонкие нюансы развития анемии. Поскольку анемия всегда представляет собой частный симптом какого-либо общего заболевания, то и строящая нозологическая классификация анемий невозможна. Наиболее удобной для практического использования, с нашей точки зрения, является классификация, предложенная А. И. Воробьевым и Ю. И. Лорие [4]:

1. Острые постгеморрагические анемии.
2. Железодефицитные анемии.
3. Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидероахрестические).
4. Витаминодефицитные (мегалобластические) анемии.
5. Гемолитические анемии.
6. Апластические анемии.

Некоторые педиатры используют классификацию анемий, описанную А. Г. Румянцевым, которая основана на подробном описании этиологии анемии [5]. Однако, довольно часто наблюдается сочетание различных патогенетических механизмов, приводящих к анемии, и поэтому деление на группы — понятие все-таки условное. Тяжесть анемии определяется по степени снижения гемоглобина: легкая — 110–91 г/л, средняя — 90–71 г/л, тяжелая — 70–51 г/л, крайне тяжелая — ниже 50 г/л.

В основе классификации анемий, используемых нашими зарубежными коллегами [1], лежит показатель объема эритроцитов MCV (mean corpuscular volume):

- 1) макроцитарные (MCV > 100 фл; диаметр эритроцитов > 8 мкм), развивающиеся при дефиците витаминов B₁₂ и фолиевой кислоты, заболеваниях печени, и др.);
- 2) микроцитарные (MCV < 80 фл, диаметр эритроцитов < 6,5 мкм), встречающиеся при дефиците железа, нарушениях синтеза гемоглобина, нарушениях синтеза порфирина и гемма;
- 3) нормоцитарные (MCV 81–99 фл, диаметр эритроцитов 7,2–7,5 мкм) чаще развиваются после кровопотери, при гемолизе эритроцитов, гипо- и аплазии кроветворения.

Преимуществом отечественных классификаций является более четкое разделение анемии с учетом этиологии, в то время как в зарубежной классификации внимание отводится лишь морфологическим изменениям эритроцитов. Необходимо знать, что анемии имеют различную этиологию и разные патогенетические механизмы, и определение лишь морфологических параметров не даст четкую характеристику синдрома. В обзоре мы

рассматриваем этиологию и патогенез двух наиболее часто встречающихся видов анемий, таких как железодефицитная и анемия хронических заболеваний.

Железодефицитная анемия (ЖДА)

Этот вид анемии наиболее распространен среди детского населения. Чаще всего имеет место латентный дефицит железа (ЛДЖ), представляющий начальную стадию железодефицитного состояния (ЖДС) — сидеропенического синдрома, который развивается вследствие снижения активности обмена железа и приводит в дальнейшем к гипоксии и анемии. В норме железо абсорбируется в дуоденальной зоне из пищи и поступает затем в клетки печени. При естественном разрушении эритроцитов также выделяется железо, которое в дальнейшем поступает в печень и клетки-макрофаги, откуда затем идет на реутилизацию. Процесс осуществляется ферропортином, гемовой оксидазой, дуоденальным транспортером двухвалентных металлов (DMT1) и регулируется белками наследственного гемохроматоза (HFE), железосвязывающими элементами (IRE) и железосвязывающими протеинами. Латентный дефицит железа — состояние, характеризующее уменьшение тканевых запасов железа и транспортного фонда железа при нормальном уровне гемоглобина в единице объема крови. Конечной стадией ЖДС является развитие железодефицитной анемии. При этом наблюдается недостаточное снабжение костного мозга железом и, как следствие, дефицит железа в системе эритрона. Подобные процессы приводят к снижению продукции эритроцитов и пониженному содержанию в них гемоглобина. Наиболее частыми причинами развития ЖДА являются хронические кровопотери различной локализации, синдром недостаточности всасывания железа, повышенная потребность в нем, нарушение транспорта железа (гипопротеинемии различного генеза), алиментарная недостаточность. Уязвимыми группами в отношении риска развития ЖДА являются дети, особенно раннего возраста, беременные и кормящие женщины. Именно в эти периоды жизни необходимо тщательно контролировать обеспеченность их организма железом [6]. В результате нарушения поступления железа в ткани отмечается снижение активности тканевых ферментов (цитохромов, каталазы, сукцинатдегидрогеназы и др.), что проявляется развитием сидеропенического синдрома (извращение вкуса, мышечная слабость, дистрофические изменения кожи и ногтей). Дефицит железа, в свою очередь, приводит к задержке физического, нервно-психического, психомоторного, полового развития [7]. Причины развития сидеропенических состояний у детей разнообразны и во многом определяются особенностями обмена железа в определенные возрастные периоды. Железодефицитная анемия чаще всего развивается между 6 и 24 мес жизни ребенка, что совпадает с фундаментальными процессами дифференцировки в области центральной нервной системы (такими, например, как миелинизация), моторным и умственным развитием в младенчестве. В зарубежной литературе имеются сведения об отрицательном воздействии дефицита железа на когнитивное развитие ребенка [8–10]. Чаще всего у детей анемия протекает бессимптомно, за исключением тяжелых случаев, когда становятся заметными бледность кожи, губ и конъюнктив, усталость и шум в сердце. И только при дополнительном исследовании крови обнаруживается снижение уровня гемоглобина. Довольно долго считалось, что уровень сывороточного железа — важный лабораторный показатель, на основании которого возможно проведение дифференциальной диагно-

стики анемий и определение тактики лечения. Но делать выводы о содержании железа в организме лишь по уровню данного показателя некорректно, поскольку уровень сывороточного железа подвержен значительным колебаниям в течение суток, зависит от пола, возраста и ряда других условий. Одним из новых лабораторных тестов, используемых для оценки обмена железа, является *уровень растворимых трансферриновых рецепторов* (р-ТФР) в сыворотке крови (трансмембранный белок, который обнаруживается на клетках с интенсивным делением) [11]. Эти рецепторы способствуют поступлению железа в клетку. Показатель можно использовать для оценки пролиферативной способности эритроцитов. По некоторым данным, при регрессионном анализе количества эритроидных и миелоидных предшественников в костном мозге и содержания р-ТФР в сыворотке крови выявлена статистически значимая корреляционная зависимость, предполагающая, что р-ТФР может служить ориентиром при оценке приживления трансплантата костного мозга (например, у больных апластической анемией) [12]. Установлено, что содержание в сыворотке р-ТФР является высокоспецифичным и высокочувствительным показателем в диагностике микроцитарных анемий. При перегрузке железом число растворимых рецепторов к трансферрину снижается, а при сидеропении клетка на снижение железа реагирует повышенной экспрессией трансферриновых рецепторов на своей мембране, увеличением растворимых трансферриновых рецепторов в плазме крови и снижением количества внутриклеточного ферритина. Среди новых возможностей диагностики состояния эритропоэза с помощью автоматических анализаторов следует отметить использование ретикулоцитарных индексов. Например, *показатель фракции незрелых ретикулоцитов* (IRF), которые появляются вследствие ускоренного выброса костным мозгом. Следовательно, этот показатель дает большую информацию о пролиферативной активности костного мозга, чем абсолютное содержание ретикулоцитов в крови [13]. Другим значимым ретикулоцитарным индексом является *показатель Ret-He (содержание гемоглобина в ретикулоцитах)*, который отражает степень гипохромии и может служить маркером дефицита железа в организме. В норме показатель составляет 28–35 пг. Известно, что для участия железа в метаболизме используются регуляторные белки — трансферрин и трансферриновый рецептор-1, функции которых давно описаны [14]. В настоящее время изучаются новые показатели обмена железа, такие как дивалентный транспортер металла (DMT1), ферропортин-1, гепцидин, гемоювелин. С их помощью можно оценить захват железа, его транспорт внутрь клетки и дальнейшую реутилизацию.

Анемия при хронических заболеваниях в детском возрасте

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) занимает второе место по распространенности. Анемия хронических заболеваний развивается у пациентов с инфекциями, воспалением, неоплазиями и длится более двух месяцев. При этом происходит снижение продукции эритроцитов и нарушение реутилизации железа. В результате воспалительных реакций у ребенка происходит активация провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь способны вызывать угнетение эритроэза, что приводит к неадекватному метаболизму железа и образованию гемоглобина, синтез которого идет по карбонат-зависимой цепи. В результате образуется нестойкий к гипоксии гемоглобин, который быстро распадается [15].

В патогенезе АХЗ лежат четыре основных механизма: 1) нарушение метаболизма железа; 2) супрессия эритропоэза; 3) неадекватная продукция эритропоэтина; 4) гемолитический процесс. В результате нарушения реутилизации железа из макрофагов происходит сбой в обороте и использовании железа, поэтому часто терапия препаратами железа оказывается неэффективной. Она оправдана только при сопутствующем железодефицитном состоянии. Исключается также парентеральный способ введения препаратов, поскольку происходит накопление железа в макрофагах и затрудняется его поступление в костный мозг [16]. Угнетение эритропоэза связано с воздействием ингибиторов и присутствием цитокинов, подавляющих действие эритропоэтина (ЭПО). К гемолизу эритроцитов может приводить образование микротромбов при латентном диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС-синдром), вызванном, вероятно, прокоагулянтами из макрофагов. Происходит также повреждение мембраны эритроцитов продуктами перекисного окисления липидов. В результате понижается не только способность эритроцитов к восстановлению после деформации, но и продолжительность их жизни (до 80–90 дней). Большое значение придается сегодня **гепцидину** — белку, регулятору обмена железа, состоящему из 25 аминокислот и 4 дисульфидных связей, синтезирующихся в печени. Гепцидин получил название в связи со своими бактерицидными свойствами [17]. Продукция гепцидина в печени зависит от запасов железа в организме, активности эндогенного ЭПО и активности воспаления. При недостатке железа уровень гепцидина должен снижаться для выхода железа из депо в циркуляцию через ферропортин, являющийся молекулярной мишенью гепцидина и экспрессирующийся макрофагами, гепатоцитами, энтероцитами, клетками плаценты [18, 19]. Выход железа из клетки блокируется связыванием гепцидина с ферропортином, который погружается в цитоплазму и разрушается лизосомами клетки. Макрофаги, перегруженные железом, которые часто встречаются при хроническом воспалении, также взаимодействуют с комплексом гепцидин–ферропортин. В результате блокады ферропортина затрудняется выход железа из макрофагов. При анемии и гипоксии наблюдается снижение экспрессии гена гепцидина, что ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника. В работах разных ученых было доказано главенствующее влияние гепцидина на возникновение дефицита железа при АХЗ: после нарастания уровня интерлейкина (IL) 6 происходит нарастание уровня гепцидина и снижение железа в сыворотке при одновременном увеличении уровня сывороточного ферритина. Концентрация трансферрина имеет тенденцию к снижению в острофазном периоде, поэтому для исключения ложного толкования динамики концентрации ферритина и трансферрина необходимо исследовать и динамику других показателей. Наиболее чувствительным и специфичным является IL 6. С другой стороны, ЭПО является регулятором уровня гепцидина. В экспериментах на мышах было показано, что введение экзогенного ЭПО снижает продукцию гепцидина [20, 21]. Использование современных генно-инженерных технологий с использованием трансгенных линий мышей показали, что гепцидин является отрицательным регулятором захвата железа в тонком кишечнике и выхода железа из макрофагов [22]. Он также способен блокировать транспорт железа через плаценту и выход железа из макрофагов. При гипоксии увеличивается экспрессия фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1 α), который контролирует экспрессию гена ЭПО, тем самым включа-

ясь в метаболизм железа. Подавление синтеза гепцидина наблюдается при дефиците железа, например у трансгенных мышей. При ЖДА продукция гепцидина снижается, и повышается выход железа из клетки в плазму [23]. Индуцированное IL 6 и гепцидином снижение уровня железа происходит в течение нескольких часов. Под действием IL усиливается секреция гепцидина в печени, и он блокирует высвобождение железа из макрофагов. Это и приводит к ретенции железа в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), что обуславливает неадекватный эритропоэз при достаточных запасах железа в организме. В ретикулоцитах снижается содержание железа, что может служить дополнительным показателем оценки уровня железа в организме [24, 25]. При анемии и гипоксии низкая оксигенация крови кислородом индуцирует выработку эритропоэтина в почках. Повышение уровня ЭПО способствует повышению эритропоэтической активности костного мозга, а также усиленной мобилизации железа из депо. Цитокины и клетки ретикулоэндотелиальной системы индуцируют изменения в обмене железа, пролиферацию эритроидных предшественников, продукцию эритропоэтина. Однако, ограничение функциональной доступности железа и снижение биологической активности эритропоэтина приводят к снижению эритропоэза и развитию анемии [26]. Анемия при АХЗ усугубляется по мере нарастания заболевания.

Дисрегуляция обмена железа — патофизиологический признак АХЗ с повышением потребления и задержкой железа клетками РЭС. Это приводит к выключению железа из обмена в депо РЭС с последующим ограничением пригодности железа для клеток-предшественников эритроцитов и железо-рестриктивному эритропоэзу. Нормальное функционирование системы эритрона обусловлено достаточной продукцией ЭПО почками, функционирующим ростом костного мозга, адекватным снабжением костного мозга железом [27]. Дефект одного из этих компонентов приводит к анемии. В опытах на мышах, которым вводили провоспалительные цитокины — IL 1 и фактор некроза опухоли (TNF α) — наблюдалось снижение железа в сыворотке и развивалась анемия. Эта комбинация стала одним из условий индуцирования цитокинами синтеза ферритина — главного белка, связанного с хранением железа в макрофагах и гепатоцитах.

Достижения генетики подтверждают, что при гемохроматозе 1–3-го типа имеет место мутация в гене, регулирующем экспрессию гепцидина, и перегрузка железом происходит при дефиците гепцидина. В результате происходит усиленная реабсорбция железа в двенадцатиперстной кишке при одновременном повышении выхода железа из макрофагов [28, 29]. Также обнаружена мутация в гене гепцидина *HAMP*, нарушающая его структуру и приводящая к постепенной утрате его биологической активности. Это чаще проявляется при ювенильном гемохроматозе типа 2b. У таких детей рано развиваются цирроз печени, гипогонадизм, кардиомиопатия и эндокринные расстройства. При мутации в гене *TMPRSS6* создается избыток гепцидина, нарушается абсорбция железа, его выход из макрофагов, снижается уровень сывороточного железа и развивается анемия, резистентная к терапии препаратами железа. Мутантный ген *USF-2* кодирует фермент — трансмембранную сериновую протеазу II типа, являющийся отрицательным регулятором транскрипции гепцидина, в результате чего анемия также рефрактерна к препаратам железа.

Анемия при хронической болезни почек имеет некоторые черты АХЗ, однако, изменения в обмене железа

происходят в связи с уменьшением выработки эритропоэтина вследствие снижения массы функционирующей паренхимы почек. Кроме того, развитие анемии может быть вызвано сокращением продолжительности жизни эритроцитов со 120 до 70–80 дней, а также потерей крови, ингибированием эритропоэза в результате ацидоза, хронического воспаления, недостатка свободного железа в организме и дефицитом питания. Анемия может развиться уже на ранних стадиях снижения функциональной активности почек. Эритропоэтин является центральным регулятором пролиферации эритропоэза. ЭПО — гликозилированный полипептид, состоящий из 165 аминокислотных остатков, с молекулярным весом 34 кДа. Гликозилирование увеличивает стабильность молекулы в крови, но не влияет на метаболическую активность. Экспрессия ЭПО обратно пропорциональна ишемии ткани и уровню гемоглобина, и существует полулогарифмическое отношение между ответом эритропоэтина и степенью анемии [5]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что ответы ЭПО при АХЗ неадекватны степени анемии [15, 27].

Коррекция анемии при лечении основной болезни очень важна для устранения гипоксии тканей. При болезнях почек оправдано применение рекомбинантного эритропоэтина, а патогенетическое лечение осуществляется стероидами. Эритропоэтин конкурирует с предшественниками, повышается экспрессия трансферриновых рецепторов, и они становятся чувствительными к железу. Определение дефектной продукции ЭПО основано на несоответствии низкой концентрации сывороточного ЭПО относительно величины гематокрита или гемоглобина у пациента по сравнению с «эталонными» пациентами с такой же величиной гематокрита или гемоглобина. За «эталон» можно принять пациентов с ЖДА или гемолитической анемией. При наличии нормального ЭПО-образующего аппарата в почках концентрация эритропоэтина должна повышаться экспоненциально уменьшению величины гематокрита или гемоглобина. Клинические синдромы с неадекватной продукцией ЭПО на анемию разнообразны. Их можно разделить на 2 группы в зависимости от поврежденной или нормальной функции почек. К первой группе относится анемия при хронической почечной недостаточности (ХПН), ко второй — анемия при злокачественных новообразованиях. До недавнего времени считали, что главной функцией ЭПО является индукция эритропоэза, однако, многочисленные данные указывают на то, что ЭПО действует и на незритроидные органы и ткани, включая ЦНС, сердце и почки [16]. Механизмы действия ЭПО на эти органы включают в себя нейропротекторный, трофический, антиапоптозный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, а также ангиогенез. В условиях гипоксии экспрессия ЭПО может повышаться в некоторых негемopoэтических клеточных тканях. Рецепторы ЭПО найдены на эритроидных клетках, а также рецепторах нейроглии, сетчатке глаза [30].

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ

Как при АХЗ, так и при ЖДА наблюдается дефицит сывороточного железа. Большое значение в современных условиях диагностики играет определение уровня IL 6 в сыворотке крови при одновременном исследовании уровней ферритина и С-реактивного белка [31]. Ферритин отражает запасы железа в организме, и уровень менее 15 нг/мл указывает на отсутствие запасов железа. Для пациентов с АХЗ уровень ферритина обычно нормальный или повышен [30, 32]. Низкий уровень геп-

цидина может выявить ЖДА на раннем этапе развития, пока еще не происходит изменений других показателей обмена железа — ферритина и трансферрина. При ювенильных гемохроматозах содержание гепцидина резко снижено, или он отсутствует в пробе, а при классическом варианте поврежден ген *HFE*, и гепцидин при этом будет снижен умеренно. Еще один путь использования гепцидина — диагностика воспаления (в ряде исследований показано, что гепцидин ведет себя как острофазный белок), но важным является момент его более ранней реакции на воспаление по сравнению с другими агентами белков острой фазы. Растворимые рецепторы трансферрина также являются маркерами уровня железа в организме, поскольку с их помощью происходит обратный захват железа из комплекса с трансферрином. И что важно, этот показатель не зависит от пола, наличия воспаления, заболеваний печени, концентрации гормонов и отражает активный эритропоэз. Для оценки статуса железа в организме можно использовать расчетный индекс S-TfR (отношение растворимых рецепторов к логарифму ферритина). Чем выше индекс, тем больше истощены запасы железа [33].

Новым показателем, относящимся к эритроцитарным индексам, является **протопорфирин цинка (ZPP)** — маркер дефицитного эритропоэза. ZPP образуется в результате замещения цинком иона железа в протопорфирине на последнем этапе биосинтеза гема. В норме такие изменения в синтезе гема происходят в 1 из 30 000 молекул, однако, при дефиците железа — намного чаще. Показатель ZPP можно использовать для выявления преанемической стадии ЖДС [34]. Недостатком теста является его зависимость от уровня свинца в организме (повышается при отравлении свинцом). В некоторых европейских лабораториях используется показатель, аналогичный ZPP, — **свободный эритроцитарный протопорфирин (FEP)**. Следует отметить, что ZPP — новый показатель диагностики ЖДС, и единые критерии оценки данного показателя не разработаны.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ

Вопрос терапии анемии широко обсуждается. При железодефицитной анемии основным компонентом лечения являются препараты железа. Эффективно применяют полимальтозный комплекс гидроокиси трехвалентного железа. Он стабилен в желудочно-кишечном тракте и не выделяет железо в виде свободных ионов. Препарат сходен по структуре с естественным соединением железа с ферритином. Благодаря такому сходству, железо (III) из кишечника поступает в кровь путем активного всасывания. Именно это свойство полимальтозного комплекса объясняет невозможность отравления препаратом в отличие от простых солей железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации. Вососавшееся железо сохраняется в связанном с ферритином виде, главным образом в печени. Позже в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Известно также, что тонкий кишечник не способен усваивать отдельные ионы минералов, поэтому предпочтение в терапии должно отдаваться хелатным формам железа, где атом железа связан с двумя или большим числом атомов органического вещества, так как только в соединении с органическими веществами (лигандами), в том числе с аминокислотами, возможен транспорт железа через клеточные мембраны. Это название произошло от вида химической формулы, которая напоминает захват клешнями (слово «хелат» происходит от греческого *chele* — клешня). Таким образом, в настоящее время превалирует патогенети-

ческое лечение анемии. Данные научных исследований позволяют надеяться на хорошие результаты в терапии анемии уже в ближайшем будущем. Ключевая роль гепцидина в обмене железа может использоваться в терапевтических целях: угнетение его активности с помощью фармакологического воздействия нормализует обмен железа при АХЗ и ЖДА, рефрактерной к препаратам железа, а заместительная терапия гепцидином с успехом может применяться при гемохроматозах. Применение железа при АХЗ сомнительно, так как известно, что железо является хорошей средой для пролиферации микроорганизмов, опухолевых клеток. С другой стороны, при терапии железом наблюдается снижение образования TNF α , что приводит к редукции активности болезни при ревматоидном артрите.

При сочетании ЖДА и АХЗ функциональный дефицит железа развивается вследствие интенсивного эритропоэза во время терапии эритропоэтическими агентами со сниженным индексом насыщения трансферрином и уровнем ферритина до 50–75% к должному. Следовательно, при АХЗ терапия железом не рекомендуется тем, кто имеет высокий или нормальный уровень ферритина — более 100 нг/мл [30]. Доказано, что при ревматоидном артрите, миелодиспластическом синдроме, хронических заболеваниях почек для стимуляции выхода железа и синтеза предшественников клеток применение цитокинов (с антипролиферативным эффектом) менее эффективно [31]. Длительное наблюдение за пациентами, получающими ЭПО-терапию, показало снижение уровня TNF α . Те, кто хорошо ответил на лечение ЭПО, имели низкий уровень IL 10, IL 12 и интерферона γ . Стратегия лечения анемии должна включать в себя только препараты железа (хелатную форму) — для индуцирования эндогенного образования ЭПО, антагонисты гепцидина — с целью высвобождения железа из ретикулоэндотелиальной системы, а также цитокины — для эффективной стимуляции эритропоэза.

Лечение основного заболевания определяет главный терапевтический подход для АХЗ. У пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих терапию препаратами с анти-TNF антителами, наблюдали увеличение уровня гемоглобина. Имеются данные о том, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника и сопутствующей анемией хорошо отвечали на терапию железом, вводимым парентерально [15, 16, 27]. Пациентам, имеющим сочетание АХЗ с ЖДА, терапию основного заболевания можно дополнить препаратами железа или рч-ЭПО. Терапевтический эффект рч-ЭПО препаратов заключается в противодействии антипролиферативному эффекту цитокинов наряду со стимуляцией высвобождения железа и биосинтеза гемма в клетках-предшественниках. В настоящее время доступны 3 препарата ЭПО — эпозин альфа, эпозин бета; дарбопоэтин альфа, отличающиеся фармакологическим действием, модификацией, возможностью связывания рецептором, периодом полувыведения из сыворотки. Терапия рч-ЭПО нашла достаточное применение в терапии пациентов, находящихся на гемодиализе и в некоторых случаях ранней анемии недоношенных. До начала терапии рч-ЭПО должен быть исключен истинный дефицит железа. Для контроля терапии ЭПО уровни гемоглобина должны определяться после 4 нед от начала терапии и далее с промежутками 2–4 нед. Критерием эффективности терапии является увеличение уровня гемоглобина не менее чем на 10 г/л. Существенную помощь в оценке адекватности терапии оказывают новые параметры гематологических анализаторов, такие как фракции молодых

ретикулоцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах, дающие более раннюю информацию о доступности железа и ответе на терапию. При отсутствии железорестриктивного эритропоэза можно увеличить дозу ЭПО на 50% и регулировать до тех пор, пока концентрация гемоглобина достигнет 120 г/л. Если нет ответа на терапию после 8 нед оптимальной дозировки при отсутствии ЖДА, считается, что пациент не может ответить на лечение рч-ЭПО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анемии необходимо проводить исследование ретикулоцитарных и эритроцитарных параметров для оценки активности эритропоэза и уточнения генеза. Важную роль имеют показатели обмена железа (трансферрин, ферритин, растворимый трансферриновый рецептор) и маркеры воспаления: С-реактивный белок,

IL 6, а также уровень гепцидина и эритропоэтина. Оценка всего комплекса лабораторных тестов, отражающих обмен железа и воспалительные изменения в организме, необходима для дифференциальной диагностики и дальнейшей тактики лечения различных видов анемии в детском возрасте.

Новые данные о патофизиологических механизмах нарушения обмена железа, его дисбалансе и дефиците, приводящих к снижению пролиферации эритроидных предшественников, способствуют совершенствованию терапевтической стратегии при лечении анемии хронических заболеваний. Основой такого подхода является лечение основного заболевания с добавлением рч-ЭПО и/или железа.

Перспективным является дальнейшее изучение новых методов диагностики и лечения различных видов анемий у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sills R.H. Practical algorithms in pediatric hematology and oncology. *Israel*. 2003. 114 p.
- Идельсон Л.И., Дидковский Н.А., Ермильченко Г.В. Гемолитические анемии. М.: Медицина. 1975. 288 с.
- Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М., 1970. 800 с.
- Воробьев А.И., Лорие Ю.И. Руководство по гематологии. М.: Медицина. 1979. 584 с.
- Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф. Классификация и диагностика анемий у детей. М.: Медпрактика. 2004. 117 с.
- Красильникова М.В. Железодефицитные состояния у детей и подростков: частотные характеристики, структура и вторичная профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2006. 24 с.
- Казюкова Т.В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва. 2009. 52 с.
- Dunn L.L., Rahmanto Y.S., Richardson D.R. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol*. 2007; 17 (2): 93–100.
- Denny S.D. Impact of Anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *The American Journal of Medicine*. 2006; 119: 327–334.
- Hamid J.J.M., Mitra A.K., Rohani A., Norimah A.K. Association of iron deficiency with or without anaemia and cognitive functions among primary school children in Malaysia. *Mal J Nutr*. 2010; 16 (2): 261–270.
- Бокова Е.В., Ковригина Е.С., Румянцев А.Г. и др. Растворимый трансферриновый рецептор в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе некоторых заболеваний у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2006; 6: 47–52.
- Kuiper-Kramer E.P., Huisman C.M., van Raan J., van Euk H.G. Analytical and clinical implications of soluble transferrin receptor in serum. *Eur. J. Clin. Biochem*. 1996. P. 645–649.
- Баранов А.А., Семикина Е.Л., Мельничук О.С. и др. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (4): 17–21.
- Feelders R. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37: 1–10.
- Шило В.Ю., Хасабов Н.Н., Ермоленко В.М. Анемия при хронической болезни почек: патогенез, диагностика и лечение. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008; 7 (2): 28–35.
- Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэтин: новые аспекты и перспективы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008; 7 (2): 5–7.
- Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009; 1 (1): 18–23.
- Fleming R.E. Iron and inflammation: cross-talk between pathways regulating hepcidin. *J Mol Med*. 2008; 86 (5): 491–494.
- Fleming R.E., Sly W.S. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98 (15): 8160–8162.
- Arnold J., Sangwaiya A., Bhatkai B. Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis. *Blood*. 2008; 112 (10): 3922–3923.
- Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Programm*. 2006; 29 (35): 507.
- Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306 (5704): 2090–2093.
- Weizer-Stern O., Adamsky K., Margalit O. et al. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53. *Br J Haematol*. 2007; 138 (2): 253–262.
- Nemeth E., Rivera S. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Clin Invest*. 2004; 169: 1271–1276.
- Mast A., Blinder M. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2007; 83: 307.
- Ludwiczek S., Aigner E. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003; 101: 4148–4154.
- Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М., 2003. 568 с.
- Guenter W., Lawrence T. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352 (10): 1011–1023.
- Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002; 99: 3505–3516.
- Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2004; 48: 1066.
- Литвицкий П.Ф. Воспаление. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (3): 46–51.
- Ковригина Е.С. Современные методы оценки метаболизма железа в дифференциальной диагностике и контроле эффективности лечения микроцитарных анемий у детей и подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2008. 28 с.
- Малова Н.Е. Клинико-патогенетические основы дифференциальной терапии и профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2003. 26 с.
- Domellof M., Cohen R.J., Dewey K.G. et al. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr*. 2001; 138: 679–687.