

Вавилина Александра Владимировна, аспирант кафедры общей гигиены, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-086-14-71, e-mail: vavilina-av@yandex.ru.

Рыбкин Владимир Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК 616.4; 616-0532; 616-053.3

© О.Б. Гордеева, 2013

О.Б. Гордеева

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, НИИ педиатрии, г. Москва

Анемия часто встречается среди детского населения, поэтому вопросы диагностики и лечения являются актуальными для врачей. Рассмотрены новые доступные лабораторные методы дифференциальной диагностики анемического синдрома и современных подходов к выбору терапии. Комплексная оценка параметров обмена железа и маркеров воспаления наравне с индексами красной крови незаменима для диагностики анемического синдрома и выбора терапии.

Ключевые слова: анемия, гепцидин, цитокины, растворимый рецептор трансферрина, ферритин, эритропоэтин.

O.B. Gordeeva

THE MODERN POSSIBILITIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ANEMIC SYNDROMES IN CHILDREN

Anemia is a frequent disease in children, so diagnostic and treatment questions are very actual for doctors. There were discussed new laboratory methods and modern approaches to anemia therapy. Many parameters of iron metabolism and inflammation markers may play the important role for anemia diagnostics, especially the use of this complex in the work together with indexes of red blood for treatment.

Key words: anemia, hepcidin, cytokines, soluble transferrin receptor, ferritin, erythropoietin.

Анемический синдром часто встречается среди множества как гематологических, так и негематологических заболеваний. Несмотря на проведение диспансеризации детского населения и внедрение современных лабораторных методов анализа крови, вопросы дифференциальной диагностики и возможности лечения все еще остаются недостаточно изученными. Врачи, особенно в первичном звене здравоохранения, не всегда понимают механизм нарушений метаболизма железа. Правильная диагностика, включающая в себя выполнение различных лабораторных исследований, позволяет своевременно выявить это патологическое состояние и выбрать подходящий метод лечения. Нельзя забывать, что анемия сказывается на качестве жизни пациента и может привести в дальнейшем к развитию осложнений и состояний, представляющих угрозу жизни. Анемия – это клинко-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, менее 110 г/л у детей до 6 лет и 120 г/л старшего возраста [2] на фоне нормальных значений остальных показателей периферической крови. Для диагностики анемии рекомендуем учитывать параметры эритроцитарных индексов [1, 2] и ретикулоцитов: Ret-He (reticulocyte hemoglobin equivalent) – эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах, FRC (fragmented red cells) – фрагментированные эритроциты (фрагментоциты, шизоциты), ретикулоцитарные индексы: LFR (low fluorescence ratio) – ретикулоциты с низкой флуоресценцией (фракция зрелых ретикулоцитов), IRF (immature reticulocyte fraction) – фракция незрелых ретикулоцитов. Данные показатели отражают динамику созревания эритроидных клеток и выход их в кровь из костного мозга [20].

Железодефицитная анемия. На первом месте среди заболеваний системы крови у детей стоит железодефицитная анемия (ЖДА), составляющая более 80 % всех анемий [2, 6]. Чаще всего анемия сочетается с латентным дефицитом железа (ЛДЖ) и развивается у детей в период интенсивного роста. Дефицит железа, в свою очередь, приводит к снижению продукции эритроцитов и пониженному содержанию в них гемоглобина. На стадии латентного дефицита железа в организме происходит истощение запасов железа в депо (снижение концентрации ферритина в сыворотке) и постепенное снижение содержания железа в сыворотке и белках-переносчиках. Следует учитывать, что уровень сывороточного железа подвержен значительным колебаниям в течение суток (табл. 1), зависит от пола, возраста и других параметров.

Таблица 1

Суточные ритмы колебаний железа в сыворотке

| Разновидность типа | Утро | День | Ночь |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|
| I тип | Максимум | Спад | Минимум |
| II тип | Минимум | Подъем | Максимум |
| III тип | Нет колебаний | Нет колебаний | Нет колебаний |

Следовательно, использование в практике значений только этого теста, не сможет помочь в диагностике анемического синдрома. Одним из новых и перспективных показателей является определение растворимого трансферринового рецептора (р-ТФР) в сыворотке крови, отражающего статус делящихся клеток и локализующегося у места входа железа в клетку, тем самым обеспечивая поступление железа внутрь клетки [14]. Степень его экспрессии связана с пролиферативным статусом клеток. Все более широкое применение находит метод, позволяющий определять регуляторные белки (трансферрин и трансферриновый рецептор-1), обеспечивающие метаболизм железа [13, 14]. В литературе приводятся данные исследований молекулярных основ метаболизма железа, представленных белками – дивалентным транспортером металла (DMT-1), ферропортином-1, гепцидином, гемоювелином, которые позволяют всесторонне оценивать метаболизм железа: его захват, транспорт внутрь клетки и реутилизацию.

Анемия при хронических заболеваниях. Довольно часто заболевания, протекающие на фоне длительной воспалительной реакции организма (более двух месяцев), могут сопровождаться развитием анемии, которая чаще всего расценивается врачами как ЖДА, а применение препаратов железа у таких пациентов не приводит к нормализации показателей крови. Этот вид анемии стали называть анемией хронических заболеваний (АХЗ) или анемией хронического воспаления (АХВ), при которой наблюдается снижение продукции эритроцитов и нарушение реутилизации железа. Отмечено, что ЖДА и АХВ имеют различный патогенез и требуют дифференциального подхода к терапии [3, 5, 8].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе АХВ. Провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-альфа – способны оказывать тормозящее влияние на эритроидных предшественников [7, 11, 18] и нарушать обмен железа с последующей супрессией эритропоэза и неадекватной продукцией эритропоэтина (ЭПО). Центральное звено в патогенезе АХВ – нарушение реутилизации железа из макрофагов. При этом уровень ЭПО находится в линейной обратной зависимости от количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита [10], но темпы его роста могут не соответствовать усугублению синдрома анемии. Поэтому врачам необходимы дополнительные параметры, отражающие метаболизм железа. Это, прежде всего, регуляторный белок – гепцидин, синтезирующийся в печени, известный своими бактерицидными свойствами [16, 17, 22]. Впервые повышенный уровень гепцидина был определен в моче при системной инфекции. В работах ряда авторов [12, 15, 16] высказано предположение о том, что гиперпродукция этого белка при инфекциях и воспалениях способствует развитию АХВ. Установлено, что он осуществляет взаимодействие не только между трансферрином и мембранным протеином, но и трансферриновыми рецепторами-1 (на поверхности гепатоцитов). Работами некоторых ученых [22, 25] доказана ведущая роль гепцидина, блокирующего выход железа в макрофагах путем связывания гепцидина с ферропортином и снижающего всасываемость его из кишечника, в развитии гипoferемии при одновременном нарастании уровня ИЛ-6. Это приводит к нарушению транспорта железа [4, 5]. Другим механизмом регуляции уровня гепцидина является ЭПО. В экспериментах на мышах было показано [9, 10], что введение экзогенного ЭПО снижает продукцию гепцидина, при этом экспрессия эндогенного ЭПО может находиться в обратно пропорциональной зависимости от уровня гемоглобина и ишемии ткани, выражающееся в виде полулогарифмического отношения между ответом эритропоэтина и степенью анемии. Есть предположения, что ответы ЭПО при АХВ неадекватны степени анемии [5, 6, 7]. В борьбе за железо выступают растворимый рецептор трансферрина и недавно от-

крытый фактор роста и дифференцировки GDF15 [24, 25].

Роль воспаления. Учитывая, что воспаление характеризуется развитием динамичного комплекса изменений в очаге и в организме в целом [7], IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8 регулируют кооперацию лейкоцитов между собой и с другими клетками, при этом иммунная дисрегуляция приводит к активации Т-клеток (CD3+) и моноцитов. IL-6 и липополисахарид (ЛПС) стимулируют печеночную выработку острофазного белка гепцидина, который ингибирует дуоденальное всасывание железа [19]. Интерферон-гамма (ИФН-гамма), ЛПС или оба одновременно увеличивают экспрессию двухвалентного металлического транспортера-1 на макрофагах и стимулируют захват двухвалентного железа 2+. В свою очередь, IL-10 активирует экспрессию трансферринового рецептора и увеличивает обратный захват связанного трансферрином железа в моноциты, а макрофаги и фагоциты утилизируют железо путем эритрофагоцитоза. Результаты исследований показывают, что цитокины и клетки ретикулоэндотелиальной системы индуцируют изменения в обмене железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина [21, 22, 25].

Генетические аспекты анемии. Успехи в области генетики последних лет по изучению наследственных заболеваний с нарушением метаболизма железа подтверждают некоторые данные, полученные на мышах и в *in vitro* [13, 15]. Перегрузка железом происходит при дефиците гепцидина при гемохроматозе 1–3 типа, если имеется мутация в гене, регулирующем экспрессию гепцидина, приводящая к постепенной утрате его биологической активности. Известны также патологические состояния, связанные с избытком гепцидина, когда нарушена абсорбция железа, его выход из макрофагов. При таких состояниях не наблюдается адекватного ответа на терапию железом. Наследственный характер заболевания говорит о генетическом механизме в развитии дефицита железа. Этот синдром получил название железodefицитной анемии, рефрактерной к препаратам железа.

Лабораторные показатели, необходимые в диагностике анемии. При ЖДА развивается абсолютный дефицит железа, тогда как АХВ является многофакторным заболеванием. В обоих случаях АХВ и ЖДА – анемии дефицита, при котором концентрация сывороточного железа снижена, так же как и коэффициент насыщения трансферрином (расчетный показатель). Ферритин является маркером запасов железа в организме, а уровень 15 нг/мл указывает на отсутствие запасов железа. Однако ферритин с уровнем 30 нг/мл является хорошим прогностическим критерием при ЖДА, что исследовано в нескольких популяциях. [3, 4, 5]. При АХВ насыщение трансферрином снижено первично, вследствие низкого уровня железа в крови. При ЖДА сатурация трансферрином также снижена, однако уровень трансферрина повышен, тогда как при АХВ уровень трансферрина может снижаться, или быть нормальным. При наблюдении пациентов с хроническими заболеваниями выявлено, что довольно часто имеется сочетание ЖДА и АХВ. Анемия носит микроцитарный характер и протекает более тяжело. Низкий уровень гепцидина без изменения значений ферритина и трансферрина может выявить ЖДА в самом начале заболевания, что позволит использовать его при скрининге у детей. Гепцидин можно определять и в моче.

Растворимые рецепторы трансферрина являются маркерами уровня железа в организме, так как с их помощью происходит обратный захват железа из комплекса с трансферрином [3, 8]. Определение уровня р-ТФР применяется для дифференциальной диагностики синдрома анемии. Этот показатель не зависит от наличия воспаления, заболеваний печени, пола и концентрации гормонов. Он служит маркером усиленного эритропоэза. Для оценки статуса железа можно использовать расчетный показатель \square р-ТФР индекс (отношение р-ТФР к логарифму ферритина) [23]. Чем выше индекс, тем меньше запасы железа [17, 18]. На основании данных ряда исследований как российских, так и зарубежных ученых [9, 10, 11, 13] можно рекомендовать пациентам с АХВ и ЖДА дополнительную терапию железом после тщательной диагностики с использованием индексов насыщения трансферрина и логарифма ферритина параллельно с ретикулоцитарными и эритроцитарными индексами.

Заключение. Совершенствование знаний о патофизиологии обмена железа, его дисбалансе и дефиците способствовало появлению новых терапевтических стратегий, которые включают в себя лечение основного заболевания с использованием ЭПО и препаратов железа. Для оценки эффекта терапии анемии у детей необходимо продолжать исследования. В будущем в схему лечения можно включать хелаты железа. В алгоритме лабораторного обследования больного наряду с определением количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, уровня гемоглобина необходимо исследовать ретикулоцитарные индексы для оценки состояния эритропоэза, адекватности его стимуляции и жизнеспособности циркулирующих эритроцитов. Комплексная оценка уровней сывороточного железа, трансферрина, ферритина, р-ТФР, гепцидина, ЭПО, СРБ и IL-6 незаменима для диагностики анемического синдрома и выбора терапии.

Список литературы

1. Баранов, А. А. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей / А. А. Баранов, Е. Л. Семикина, О. С. Мельничук и др. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 17–21.
2. Белошевский, В. А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных / В. А. Белошевский. – Воронеж : Издательство Воронежского университета, 2000. – 117 с.
3. Бокова, Е. В. Растворимый трансферриновый рецептор в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе некоторых заболеваний у детей / Е. В. Бокова, Е. С. Ковригина, А. Г. Румянцев и др. // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 6. – С. 47–52.
4. Казюкова, Т. В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т. В. Казюкова. – М., 2009. – 52 с.
5. 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 / Е. С. Ковригина. – М., 2008. – 28 с.
6. Красильникова, М. В. Железодефицитные состояния у детей и подростков : частотные характеристики, структура и вторичная профилактика : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Красильникова. – М., 2006. – 24 с.
7. Литвицкий, П. Ф. Воспаление / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 46–51.
8. Малова, Н. Е. Клинико-патогенетические основы дифференциальной терапии и профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Е. Малова. – М., 2003. – 26 с.
9. Павлов, А. Д. Эритропоэтин : новые аспекты и перспективы / А. Д. Павлов, А. Г. Румянцев // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 5–7.
10. Румянцев, А. Г. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий / А. Г. Румянцев, Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов. – М. : Медпрактика, 2003. – 448 с.
11. Шило, В. Ю. Анемия при хронической болезни почек : патогенез, диагностика и лечение / В. Ю. Шило, Н. Н. Хасабов, В. М. Ермоленко // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 28–35.
12. Arnold, J. Heparin and inflammatory bowel disease : dual role in host defence and iron homeostasis / J. Arnold, A. Sangwaiya, B. Bhatkai // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 10. – P. 3922–3923.
13. Dunn, L. L. Iron uptake and metabolism in the new millennium / L. L. Dunn, Y. S. Rahmanto, D. R. Richardson // Trends Cell Biol. – 2007. – Vol. 17, № 2. – P. 93–100.
14. Fielders, R. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors / R. Fielders // Clin. Chem. Lab. Med. – 1999. – Vol. 37, № 1. – P. 10.
15. Fleming, R. E. Iron and inflammation : cross-talk between pathways regulating hepcidin / R. E. Fleming // J. Mol. Med. – 2008. – Vol. 86, № 5. – P. 491–494.
16. Fleming, R. E. Heparin : a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases / R. E. Fleming, W. S. Sly // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98, № 15. – P. 8160–8162.
17. Ganz, T. Heparin and its role in regulating systemic iron metabolism / T. Ganz // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2006. – Vol. 29, № 35. – P. 507.
18. Guenter, W. Anemia of Chronic Disease / W. Guenter, T. Lawrence // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352, № 10. – P. 1011–1023.
19. Ludwiczek, S. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells / S. Ludwiczek, E. Aigner // Blood. – 2003. – Vol. 101, № 10. – P. 4148–4154.
20. Mast, A. Reticulocyte hemoglobin content / A. Mast, M. Blinder // Am. J. Hematol. – 2007. – Vol. 83. – P. 307.
21. Nemeth, E. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera // Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114. – P. 1271–1276.
22. Nemeth, E. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization / E. Nemeth, M. S. Tuttle, J. Powelson et al. // Science. – 2004. – Vol. 306, № 5704. – P. 2090–2093.
23. Thomas, C. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency / C. Thomas, L. Thomas // Clin. Chem. – 2004. – Vol. 48. – P. 1066.
24. Torti, F. M. Regulation of ferritin genes and protein / F. M. Torti, S. V. Torti // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 3505–3516.

25. Weizer-Stern, O. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53 / O. Weizer-Stern, K. Adamsky, O. Margalit et al. // Br. J. Haematol. – 2007. – Vol. 138, № 2. – P. 253–262.

Гордеева Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, НИИ педиатрии, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-59, e-mail: obr@yandex.ru.

УДК 615.273.2(091)

© В.М. Делягин, А.А. Джумагазиев, 2013

В.М. Делягин^{1,2}, А.А. Джумагазиев³

ЭРИТРОПОЭТИН: ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

В 1977 г. был впервые получен эритропоэтин (ЭПО). ЭПО признан важнейшим препаратом в лечении анемии при хронической почечной недостаточности и других заболеваниях. В настоящее время доказано, что ЭПО защищает эндотелиальные, нервные, кардиальные клетки и клетки других тканей от цитотоксических реакций, стимулирует ангиогенез. Химическая модификация ЭПО (карбамиляция) привела не только к полной потере эритропоэтического эффекта, но и к усилению нейро-, кардио-, нефропротективного эффекта. Диссоциация эритропоэтического эффекта и цитопротективного действия (подавление провоспалительного каскада цитокинов и торможение апоптоза) открывает новые перспективы в лечении нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, нейромышечных заболеваний.

Ключевые слова: эритропоэтин, анемии, эпоэтин- α , эпоэтин- β .

В.М. Delyagin, А.А. Jumagaziev

ERYTHROPOIETIN: HISTORY AND PERSPECTIVES OF INVESTIGATION

Erythropoietin (EPO) was firstly received in 1977. It was acknowledged to the most important means in treatment of anemia in chronic kidney insufficiency and some other diseases. At present it was proved that EPO may defend endothelial, nervous, cardiac cells and cells of other tissues from cytotoxic reactions and may stimulate angiogenesis. The chemical modification of EPO (carbomilation) led not only to full loss of erythropoietic effect but to increase of neuro-, cardio-, nephro-protective effect. Dissociation of erythropoietic effect and cytoprotective action (suppression of antiinflammatory cascade of cytokines and inhibition of apoptosis) may open the new perspectives in treatment of brain circulation disorders, myocardial infarction, neuromuscular diseases.

Key words: erythropoietin, anemia, epoetin- α , epoetin- β .

Гуморальная регуляция эритропоэза впервые была доказана в 1950 г. (хотя предположения о гемопоэтине – эритропоэтине – высказывались еще в 1906 г.), а в 1977 г. из 2500 л мочи пациентов с апластической анемией был получен носитель этого стимула – гормонально активный гликопротеин-эритропоэтин (ЭПО). Нуклеотидная последовательность человеческого (ч-ЭПО) расшифрована в 1985 г., с тех пор ЭПО признан важнейшим препаратом в лечении анемии при хронической почечной недостаточности и других заболеваниях. Первоначально физиологическая роль ЭПО сводилась к пролиферации ранних эритроидных предшественников и обеспечение выживания поздних стадий за счет блокады апоптоза. Зрелые эритроциты не имеют рецепторов ЭПО, поэтому последний не может модифицировать их функцию [1, 13]. В настоящее время доказано, что функции ЭПО значительно шире. Он защищает эндотелиальные, нервные, кардиальные клетки и клетки других тканей от цито-