

Структура анемии при заболеваниях печени и почек

В.Н. Лагонская^{1*}, К.Н. Конторщикова¹, М.Ю. Серопян²

¹Кафедра клинической лабораторной диагностики ФПКВ Нижегородской государственной медицинской академии

²Клинико-диагностическая лаборатория ОКБ им. Н.А. Семашко, Н. Новгород

Хронический гломерулонефрит, цирроз печени и сахарный диабет представляют серьёзную проблему медицины в связи с тяжестью заболевания и широкой распространённостью. Параллельно увеличивается и частота осложнений этих заболеваний, в частности анемия. Вне зависимости от формы анемии и причины ее развития результатом заболевания является недостаточное обеспечение организма кислородом, следовательно, гипоксия. Поэтому важным является изучение патогенетического варианта анемии для назначения адекватной терапии конкретному пациенту.

Ключевые слова: анемия, анемии при циррозе печени, анемический синдром при хронической болезни почек

Анемия – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и эритроцитов в единице объёма крови [1, 2]. Частота анемии чрезвычайно велика. Статистические выкладки различных исследователей о распространённости анемии колеблются в довольно значительных пределах: предположительно ею страдают от 10 до 25 % населения земного шара [3]. Примерно половина больных с хроническими заболеваниями печени и почек страдают анемией [4, 5].

Причины анемии многообразны. Отдельные формы анемии не требуют сложной дифференциальной диагностики, хорошо корректируются лекарственной терапией (железодефицитные (ЖДА), В₁₂- и фолиевые дефицитные). В некоторых случаях диагноз может быть установлен только при использовании трудоемких методов диагностики, а упрощение и пренебрежение деталями обследования больного влечет за собой неадекватное или неэффективное лечение (сидеробластная анемия, анемия хронических воспалительных процессов, аутоиммунные гемолитические анемии, наследственные мембрано- и гемоглобинопатии) [6].

Гипохромно-микроцитарная ЖДА составляет более 80 % всех форм анемии. Наибольшая частота встречаемости ЖДА может объяснить мотивацию врача для необдуманного вывода о возможной причине снижения гемоглобина в крови больного и неверного выбора терапии. Ошибки диагноза, как правило, связаны с недостаточно полным использованием результатов развернутой лабораторной оценки и ограничением интереса только к уровню гемоглобина, эритроцитов и сывороточного железа [3].

Необходимо помнить, что при гипохромных анемиях причина снижения уровня гемоглобина неоднозначна. В последние 20 лет среди гипохромных анемий выделен синдром «анемии хронических заболеваний» или «анемии воспалительных процессов». В основе этого синдрома лежит многофакторный механизм развития [7].

Выполнение полного клинического анализа крови является необходимым первоочередным этапом, определяющим диагностический поиск нозологической формы анемии. Определение патогенетического варианта анемии позволяет установить основной механизм развития анемии у конкретного больного. Диагностика анемии – одна из самых простых задач, однако, практика показывает, что на снижение гемоглобина часто не обращается внимание. При оценке историй болезни, лежащих в стационаре больных, лишь у небольшого процента больных снижение гемоглобина нашло отражение в диагнозе. Анемия и гипоксия – это фактор, ухудшающий состояние больного и эффективность терапии.

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение распространённости анемии и выявление её ведущих патофизиологических особенностей у больных хроническим гломерулонефритом, сахарным диабетом I типа, циррозом печени.

Материал и методы

В исследование включены 165 больных. В основную группу вошли 96 пациентов с наличием анемии в общем анализе крови. Основная группа больных была поделена на три группы, в соответствии с постав-

* Лагонская Вероника Николаевна – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики, Нижегородская медицинская академия. Vlagonskay2@mail.ru

Таблица 1. Нарушения обмена железа у больных циррозом печени, хроническим гломерулонефритом и сахарным диабетом при нормальном значении Hb в общем анализе крови

Группы больных	Прелатентный дефицит (Fe сыв. в норме, ферритин снижен)	Латентный дефицит (Fe сыв. снижено, ферритин снижен)	Fe сыв. снижено, ферритин в норме или повышен
ЦП	5 % (n = 1)	5 % (n = 1)	30 % (n = 6)
ХГ	3,4 % (n = 1)	27,6 % (n = 8)	31 % (n = 9)
СД	10 % (n = 2)	20 % (n = 3)	10 % (n = 2)

Примечание. ЦП – группа больных циррозом печени; ХГ – группа больных хроническим гломерулонефритом; СД – группа больных сахарным диабетом I типа

ленным диагнозом: больные сахарным диабетом I типа – 32 пациента (мужчин – 9, женщин – 23), средний возраст больных составил $36,5 \pm 16,5$ лет; больные циррозом печени – 38 пациентов (мужчин – 14, женщин – 24), средний возраст больных – 49 ± 18 лет; больные хроническим гломерулонефритом – 26 пациентов (мужчин – 11, женщин – 15), средний возраст – 42 ± 24 года.

Группу сравнения составили больные с теми же диагнозами, но неотягощённые анемией. Больные сахарным диабетом I типа – 20 пациентов (мужчин – 10, женщин – 10), средний возраст больных составил 41 ± 18 лет; больные циррозом печени – 20 пациентов (мужчин – 11, женщин – 9), средний возраст больных – $50,5 \pm 18$ лет; больные хроническим гломерулонефритом – 29 пациентов (мужчин – 11, женщин – 18), средний возраст – $43,5 \pm 22,5$ года. Диагноз поставлен лечащими врачами.

Использовались образцы венозной крови пациентов с подтверждённым диагнозом. У больных оценивались показатели общего анализа крови (ОАК), концентрация сывороточного железа, ОЖСС, ферритина, трансферрина, эритропоэтина (табл. 1). Исследования ОАК выполнялись на гематологическом анализаторе Cell-Dyn 3700. Все биохимические тесты выполнялись на анализаторе Konelab 60.

Для изучения распространённости анемии, при таких заболеваниях как хронический гломерулонефрит, цирроз печени и сахарный диабет I типа, проанализированы архивные данные больных, поступивших в областную клиническую больницу им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, за 2006 год.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistika 6.0. Рассчитывались средние арифметические величины, стандартное отклонение, проведен частотный анализ. Для установления значимости различий между группами пациентов применялись критерий Mann-Whitney и χ^2 . В целях изучения взаимосвязей и зависимостей между показателями проводился корреляционный (по Пирсону) и регрессионный анализ с применением методов линейной и логистической регрессии.

Результаты и их обсуждение

Для изучения распространённости анемии при хроническом гломерулонефрите, циррозе печени и сахарном диабете I типа, проанализированы архив-

ные данные больных, поступивших в стационар за 2006 год. В результате установлено, что из 172 больных с циррозом печени (64 мужчин и 108 женщин) анемия выявлена у 84 пациентов (48,8 %). Следует отметить, что чаще анемия отмечалась у женщин и составила 75 % (63 пациента), чем у мужчин – 25 % (21 пациент). Из 293 больных сахарным диабетом I типа (136 мужчин и 157 женщин), анемия обнаружена у 68 пациентов (23,2 %), из них – 56 женщин (82 %) и 12 мужчин (18 %). Из 453 больных хроническим гломерулонефритом (286 мужчин и 167 женщин), анемия отмечалась у 137 пациентов (30,2 %). Анемия в данном случае выявлена у 86 женщин (62,5 %) и у 51 мужчины (37,5 %) (рис. 1).

По объёму эритроцитов анемии в группе больных хроническим гломерулонефритом распределились следующим образом: микроцитарная анемия была диагностирована у 11 пациентов (42,3 %), нормоцитарная анемия выявлена у 13 пациентов (50,0 %) и макроцитарная анемия выявлена у 2 пациентов (7,7 %). У обследуемых больных сахарным диабетом микроцитарная анемия была диагностирована у 21 пациента (65,6 %), нормоцитарная анемия выявлена у 11 пациентов (34,4 %). У больных циррозом печени микроцитарная анемия была диагностирована у 19 пациентов (50,0 %), нормоцитарная анемия выявлена у

Рис. 1. Частота выявления анемии у больных циррозом печени, сахарным диабетом, хроническим гломерулонефритом

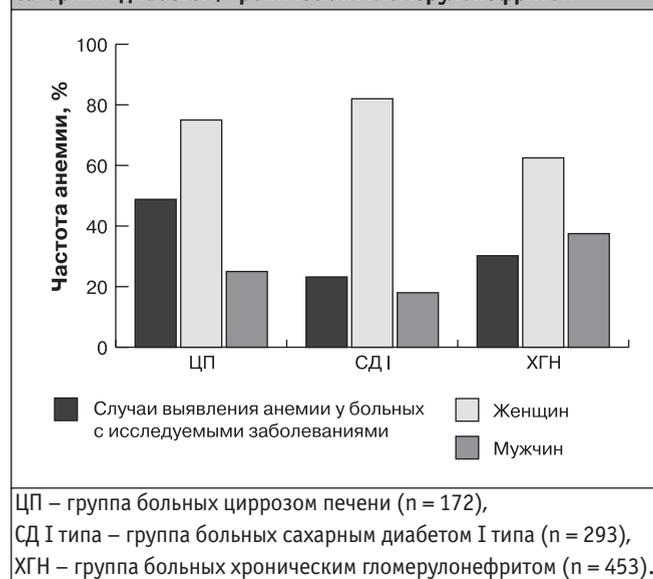
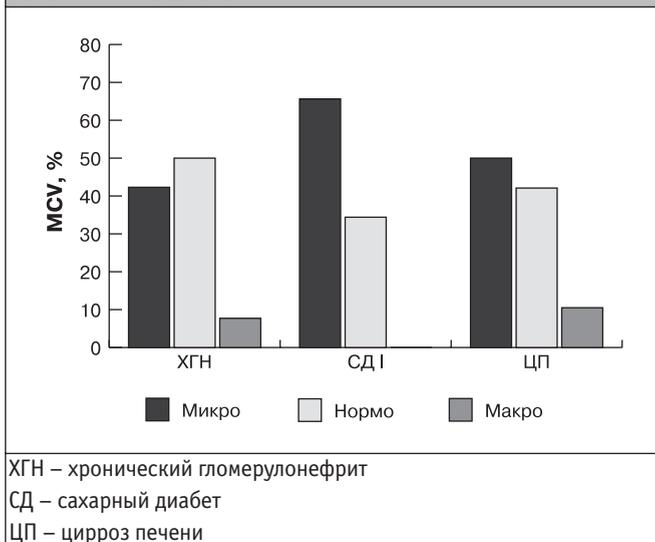


Рис. 2. Распределение анемии у больных хроническим гломерулонефритом, сахарным диабетом I типа, циррозом печени по показателю МСV



16 пациентов (42,1 %), макроцитарная – у 4 больных (10,5 %). Полученные данные отображены на рис. 2.

В процессе изучения анемии и показателей обмена железа показателем обмена железа (концентрация сывороточного железа, ОЖСС, ферритина, трансферрина) установлено, что при хроническом гломерулонефрите ведущее место принадлежит АХЗ – 46,2 %, на долю ЖДА пришлось 26,9 %, АХЗ сочетанная с ЖДА выявлена у 23,1 %, мегалобластная анемия выявлена у 3,8 %. Выявлено, что анемия у больных хроническим гломерулонефритом, почти в равной степени может наблюдаться как при нормальных, так и при сниженных значениях сывороточного железа, ферритина и трансферрина.

При циррозе печени преобладает железодефицитная анемия – 31,6 %, анемия хронических заболеваний выявлена у 26,3 % пациентов, на долю мегалобластной анемии пришлось 13,2 % (диагноз мегалобластной анемии поставлен на основании пункции костного мозга). Выявлена прямая связь уровня гемоглобина крови с уровнем железа ($\chi^2 = 6,740$; $p = 0,009$), ферритина ($\chi^2 = 6,920$; $p = 0,008$) и насыщением трансферрином ($\chi^2 = 4,194$; $p = 0,041$).

При сахарном диабете ведущее место также принадлежит ЖДА – 37,5 % и анемии хронических за-

болеваний – 28,1 %. У 18,8 % выявлена анемия на фоне перегрузки железом. Выявлена прямая связь уровня гемоглобина крови с уровнем железа ($\chi^2 = 5,85$; $p = 0,05$), ферритина ($\chi^2 = 7,16$; $p = 0,04$), и насыщением трансферрином ($\chi^2 = 6,921$; $p = 0,009$).

У больных циррозом печени с наличием анемии показатели ЭПО были достоверно выше, т. е. в ответ на дефицит кислорода в тканях почками усиливалась выработка эритропоэтина.

У больных хроническим гломерулонефритом показатели ЭПО в основной группе и группе сравнения практически не различались и находились в пределах нормы. Следует отметить, что концентрация ЭПО в основной группе в среднем составила $14,13 \pm 6,99$ МЕ/л, т. е. наблюдается отсутствие адекватного ответа ЭПО на гипоксию.

У больных сахарным диабетом в основной группе, отмечалось достоверное снижение (в 2 раза) ЭПО по сравнению с больными в группе сравнения (диапазон колебаний ЭПО в основной группе составил 2,2–34,2 МЕ/л, в группе сравнения – 5,8–58,0 МЕ/л). Выявлена прямая связь уровня гемоглобина крови с уровнем эритропоэтина ($\chi^2 = 7,738$; $p = 0,005$). Предположение о наличии неадекватной выработки ЭПО подтверждает выявленное нами отсутствие повышения концентрации эритропоэтина в сыворотке при снижении уровня гемоглобина, причём по мере нарастания ХГН и выраженности анемии, концентрация ЭПО в группе больных сахарным диабетом достоверно снижалась. При сравнении полученных данных у больных ХГ и СД следует, что при диабетической нефропатии ЭПО-синтезирующие клетки интерстиции повреждаются и разрушаются раньше, чем при недиабетической нефропатии, что соответствует литературным данным [8].

Скрытый дефицит железа может быть единственным признаком недостаточности железа. При анализе запасов железа у больных контрольных групп у 33 пациентов (47,8 %) был выявлен скрытый дефицит железа разной степени выраженности, что проявилось изменением концентрации железа и ферритина в сыворотке крови по сравнению с нормой. (табл. 2). Из приведенных в таблице данных следует, что из 69 пациентов контрольной группы у 16 обследуемых (23,1 %) имеется скрытый дефицит железа, который, при отсутствии коррекции, перейдет в железодефи-

Таблица 2. Изменение уровня эритропоэтина в зависимости от заболевания

Диагноз	Наличие анемии				Уровень достоверности, критерий Манна-Уитни	
	Нет		Есть		Значение критерия	p
	Среднее арифметическое (M)	$\pm y$	Среднее арифметическое (M)	$\pm y$		
ЦП	14,80	9,2	55,79*	83,9	201,500	0,003
ХГ	13,27	6,01	14,13	6,99	329,000	0,418
СД	18,12	13,1	9,83*	7,89	157,500	0,002

Примечание. * – различия между группами статистически значимые; $p \leq 0,05$. ЦП – группа больных циррозом печени; ХГ – группа больных хроническим гломерулонефритом; СД – группа больных сахарным диабетом I типа

цитную анемию. У 4-х пациентов выявлен прелатентный дефицит железа с нормальными показателями сывороточного железа $8,63 \pm 0,57$ мкмоль/л и сниженным ферритином – $8,9 \pm 0,69$ нг/мл; у 12 пациентов выявлен латентный дефицит железа, характеризующийся низкими показателями сывороточного железа – $6,5 \pm 0,47$ мкмоль/л и сниженным уровнем ферритина – $8,98 \pm 1,4$ нг/мл. У 17 обследуемых (24,6 %) сниженный уровень сывороточного железа – $7,1 \pm 1,77$ мкмоль/л (диапазон колебаний: от 5,0 до 10,2 мкмоль/л) отмечается на фоне нормального или повышенного уровня ферритина – $79,5 \pm 69,3$ нг/мл (диапазон колебаний: от 25,0 до 228,0 нг/мл). Это объясняется тем, что ферритин относится к белкам «острой фазы», и повышение сывороточного ферритина (СФ) может расцениваться как цитопротективный ответ, призванный погасить реакции воспаления и окислительного стресса. В нашем случае это подтверждается повышением СРБ у данной группы пациентов. Повышенное содержания ферритина у данных пациентов коррелирует с уровнями С-реактивного белка. Из полученных данных следует, что при увеличении СРБ на 1 г/л, концентрация сывороточного ферритина увеличивается на 7,78.

Заключение

Развитие анемии у больных с хроническими заболеваниями печени и почек можно считать закономерным следствием структурно-функциональных нарушений в эпителии канальцев и строме почек. У этой категории больных анемию следует расценивать как неблагоприятный прогностический фактор.

На основании проведенных исследований сывороточного железа, ферритина, трансферрина, ОЖСС, насыщения трансферрина железом, выявлено, что ведущее место при циррозе печени, хроническом гломерулонефрите и сахарном диабете занимают железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний.

Для диагностики и дальнейшего контроля за анемией у больных хроническим гломерулонефритом, циррозом печени, сахарным диабетом I типа должны необходимо дифференцировать анемию на основе морфологической и кинетической классификации анемий по следующему алгоритму:

1. Необходим анализаторный анализ крови для установления морфологического типа анемии: микро-, нормо- или макроцитарная.
2. Подсчет абсолютного количества ретикулоцитов: гипорегенераторная или регенераторная
3. Исследование железа сыворотки.

4. Исследование ОЖСС, ферритина, трансферрина, насыщение трансферрина железом, С-реактивного белка с целью дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ.
5. При отсутствии изменений в обмене железа необходимо исследование метаболитов эритропоэза (витамин В₁₂, фолиевая кислота).
6. В некоторых случаях исследование уровня эритропоэтина.
7. Определение объема и проведение обследования для установления причины дефицита метаболитов эритропоэза.

Литература

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
2. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови: методические рекомендации. М. Тверь: Триада, 2008. 112 с.
3. Бокарев И.Н., Немчинов И.Н., Кондратьева Т.Б. Анемический синдром. М.: Практическая медицина, 2006. 128 с.
4. McClellan W., Aronoff S., Bolton W. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease / Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20. P.1501–1510.
5. Добронравов В.А., Смирнов А.В. Анемия и хроническая болезнь почек / Анемия. 2005. № 2. С. 2–8.
6. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий. М.: Изд-во «Кафедра КЛД». 2009. 146 с.
7. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease / New. Eng. J. Med. 2005. Vol. 352. 10. P. 1011–1023.
8. Thomas M. Anemia in diabetes: marker of mediator of microvascular disease / Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2007. Vol. 3. 1. P. 20–30.

Structure of anemia with the diseases of the liver and kidneys

V.N. Lagonskaya¹, K.N. Kontorshickova¹, M.Yu. Seropyan²

¹Clinical laboratory diagnosis chair Nizhny Novgorod state medical academy

²Clinical laboratory diagnostic of OKB N.A. Semashko Nizhny Novgorod

Chronic glomerulonephritis, cirrhosis of the liver and diabetes are serious medical problem due to its severity and wide prevalence. Alongside, there has been an increased rate of the disease-related complications, in particular, anemia. Independently of the form of anemia, reason for its development, by the result of disease is the insufficient guarantee of organism oxygen, therefore, hypoxia. Therefore important is the study of the pathogenesis version of anemia for the designation of adequate therapy to concrete patient.

The keywords: anemia, anemia with cirrhosis of the liver, anemic syndrome with the chronic kidney disease.