

На правах рукописи

СМОРКАЛОВА Елена Владимировна

**ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ
И АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа–2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Никуличева Валентина Ивановна,
доктор медицинских наук

Азнабаева Лилия Фаритовна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Дворецкий Леонид Иванович,
доктор медицинских наук, профессор
Хайруллина Раиса Мазгутовна

Ведущая организация. Государственное учреждение «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита состоится 22 марта 2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.006.04 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан 15 февраля 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор

И.Р. Рахматуллина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Дефицит железа (ДЖ) является одним из самых распространенных состояний, представляющих угрозу физическому и интеллектуальному здоровью человека (Латыпова Л.Ф., 2000). По данным ВОЗ, число лиц в мире с железодефицитными анемиями превышает 2 млрд. человек. Наиболее подвержены риску развития сидеропений дети, подростки, женщины репродуктивного возраста и пожилые люди.

Обеднение организма железом является причиной поражения жизненно важных органов, увеличения заболеваемости инфекциями, функциональных нарушений всех систем организма, нарушения развития детей и подростков, что определяет социально-экономическую значимость данной проблемы. Заболевания, сопровождающиеся ДЖ, многочисленны, но основными являются железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ) (Берестовская В.С., Козлов А.В., 2006). Сложность для клиницистов представляет дифференциальная диагностика этих анемий (Соломатина М.А. Альпидовский В.К., 1999; Thomas Ch., Thomas L., 2005). При АХЗ, как и при ЖДА, имеет место гипохромная анемия с низким содержанием сывороточного железа, но с увеличением показателей ферритина, и лечение этой анемии препаратами железа не приводит к компенсации эритропоэза. До настоящего времени остаются полностью не выясненными механизмы, ответственные за нарушение процессов депонирования и транспорта железа при АХЗ. Вероятно, провоспалительные цитокины угнетают синтез эритропоэтина и экспрессию трансферрина, вследствие чего снижается доставка железа в костный мозг и уменьшается захват железа эритробластами (Берестовская В.С., Козлов А.В., 2006). Существует предположение, что провоспалительный цитокин IL-1 β индуцирует продукцию лактоферрина, который, в свою очередь, связывает свободное железо и доставляет его к макрофагам, где оно и депонируется (Воробьев А.И., 2005). Учитывая склонность больных анемиями к инфекционным заболеваниям (Сафуанова Г.Ш., Никуличева В.А., Бакиров А.Б., 2004; Walter T., Olivares M., Pi-

zargo F., Muñoz C., 1997), важным является поиск ранних предикторов воспаления при ЖДА и при АХЗ. По литературным данным, ранним маркером воспаления при различных состояниях является молекула межклеточной адгезии sICAM-1 (Петрова Т.В., Нифонтова И.Н., Свинарева Д.А., Виноградова М.А., Михайлова Е.А., Дризе Н.И., 2008). На сегодняшний день не выяснена роль молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 при дефиците железа. Кроме того, в нашей стране не разработаны клинико-лабораторные критерии дифференциальной диагностики и научно обоснованные рекомендации по профилактике и лечению ЖДА и АХЗ (Тарасова И.С., Чернов В.М., Румянцев А.Г., 2009). Таким образом, углубленное исследование иммуногематологических изменений при ЖДА и АХЗ является актуальным и своевременным.

Цель исследования. Определение особенностей гематологических и иммунных нарушений у больных с железodefицитными анемиями и анемиями хронических заболеваний. Разработка на их основе методов оптимизации диагностики и лечения данных заболеваний.

Задачи исследования:

1. Исследовать показатели цитокиновой регуляции (интерлейкин-1 β и эритропоэтин), уровень железосвязывающих белков (ферритин и лактоферрин) и адгезивной молекулы sICAM-1 при железodefицитной анемии в зависимости от степени тяжести анемии на фоне лечения препаратами железа.

2. Определить особенности цитокиновой регуляции (интерлейкин-1 β и эритропоэтин), содержание железосвязывающих белков (ферритин и лактоферрин) и адгезивной молекулы sICAM-1 у больных анемиями хронических заболеваний на фоне лечения основного заболевания и приема препаратов железа.

3. На основании полученных данных предложить алгоритмы дифференциальной диагностики, лечения и оценки эффективности терапии при железodefицитной анемии и анемии хронических заболеваний.

Научная новизна исследования. Впервые проведено комплексное исследование системы регуляции обмена железа, эритропоэза при железodefицитной анемии и анемии хронических заболеваний, включающее определение:

сывороточного железа, ферритина, эритропоэтина, интерлейкина-1 β , лактоферрина и молекулы межклеточной адгезии sICAM-1. Выявлена задействованность факторов иммунной системы – ферритина, эритропоэтина, интерлейкина-1 β , лактоферрина и sICAM-1 в регуляции гемопоэза. При железодефицитной анемии взаимодействие данных факторов играет роль позитивных регуляторов эритропоэза. При анемии хронических заболеваний кооперация между ферритином, эритропоэтином, интерлейкином-1 β , лактоферрином и sICAM-1 направлена на реализацию их иммунных функций.

Практическая значимость работы. Исследование показателей ферритина, эритропоэтина и молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 предоставляет возможность практическому врачу проводить дифференциальную диагностику между железодефицитной анемией легкой степени тяжести и анемией хронических заболеваний. Применение метода оценки эффективности проводимой терапии препаратами железа на основании определения уровня продукции эритропоэтина, интерлейкина IL-1 β и молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 способствует улучшению результатов лечения больных с анемиями.

Внедрение результатов работы. Результаты исследования внедрены и используются в клинической практике терапевтического отделения Отделенческой клинической больницы на станции Уфа, терапевтического отделения Ашинской центральной городской больницы г. Аши, учебном процессе кафедре терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Железодефицитная анемия характеризуется истощением запасов железа (снижение сывороточного железа, ферритина и компенсаторное повышение эритропоэтина) и сопровождается активацией факторов иммунной системы (повышение IL-1 β , sICAM-1, и при легкой и средней степени анемии – увеличение лактоферрина). На фоне лечения препаратами железа отмечается активация иммунного реагирования (повышение IL-1 β , наиболее выраженное при тя-

желой степени анемии, увеличение лактоферрина при легкой степени анемии) и восстановление гематологических показателей. Ферритин, эритропоэтин, цитокин IL-1 β , sICAM-1, и лактоферрин являются при ЖДА позитивными регуляторами гемопоэза, и на фоне приема препаратов железа способствуют выздоровлению больных.

2. Анемия хронических заболеваний характеризуется недостаточностью запасов железа (снижение сывороточного железа), без активационной реакции эритропоэтина на анемию, и сопровождается активацией иммунной системы (повышение ферритина, IL-1 β , sICAM-1 и лактоферрина). На фоне лечения основного заболевания в комплексе с препаратами железа отмечается нормализация гематологических и иммунологических показателей. Взаимодействие ферритина, эритропоэтина, IL-1 β , лактоферрина и sICAM-1 при АХЗ способствует блокаде доставки железа в эритрон, активизации иммунитета, что приводит к компенсации основного заболевания и, затем, коррекции анемии.

3. Патогенетическое лечение анемии хронических заболеваний должно проводиться в соответствие со стандартами лечения основного заболевания и включать препараты железа.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании Ученого Совета Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Уфа, 2008), на XIII международной научной конференции «Здоровье семьи 21 век» (Хургада, 2009 г.) заседании кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Уфа, 2011).

Диссертация апробирована на расширенном межкафедральном заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Уфа, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 в журналах, включенных в перечень периодических и научно-практических изданий, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора. Автором лично проведено обследование и лечение 80 пациентов, а также обследование 17 здоровых лиц, включенных в исследование, обработка первичной документации, статистическая обработка и анализ полученных результатов. Ряд исследований выполнено совместно с д.м.н. Л.Ф. Азнабаевой.

Соответствие диссертации паспорту специальности Научные положения соответствуют: формуле специальности 14.01.21 – «Гематология и переливание крови» (медицинские науки); результаты проведенного исследования соответствуют области данной специальности, конкретно пункту 4 паспорта научной специальности; формуле специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология» (медицинские науки); результаты проведенного исследования соответствуют области данной специальности.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 141 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 2 глав исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 263 наименований (145 отечественных и 118 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 15 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа была выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2008–2011 гг. Реализация цели и задач осуществлялась в терапевтическом от-

делении НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Уфа» ОАО «РЖД», и терапевтическом отделении МБУЗ «Ашинская центральная городская больница». Иммунологические исследования (определение содержания в сыворотке крови ферритина, лактоферрина, эритропоэтина, цитокина IL-1 β , молекулы межклеточной адгезии sICAM-1) были проведены на базе иммунологической лаборатории ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова».

Дизайн исследования: проспективное исследование.

Критерии включения в группу больных ЖДА (50 человек): уровень гемоглобина менее 120 г/л, сывороточного железа менее 15 ммоль/л, сывороточного ферритина менее 20 ммоль/л; возраст от 18 до 66 лет; отсутствие сопутствующих заболеваний. *Критерии исключения:* уровень гемоглобина более 120 г/л, сывороточного железа более 15 ммоль/л, сывороточного ферритина более 20 ммоль/л; возраст менее 18 и более 66 лет; наличие сопутствующих заболеваний отказ больных от дальнейшего наблюдения.

Критерии включения в группу больных АХЗ (30 человек): уровень гемоглобина менее 120 г/л), сывороточного железа менее 15 ммоль/л, сывороточного ферритина более 50 ммоль/л; возраст от 18 до 66 лет; сопутствующее заболевание – реактивный артрит. *Критерии исключения:* уровень гемоглобина более 120 г/л, сывороточного железа более 15 ммоль/л, сывороточного ферритина менее 50 ммоль/л; возраст менее 18 и более 66 лет; наличие других сопутствующих заболеваний; отказ больных от дальнейшего наблюдения.

Критерии включения в группу контроля (17 человек): уровень гемоглобина от 120 до 155 г/л, сывороточного железа от 14 до 22 ммоль/л, сывороточного ферритина от 20 до 100 ммоль/л, возраст от 18 до 66 лет; отсутствие сопутствующих заболеваний (острых в течение 3 месяцев до исследования и хронических). *Критерии исключения:* уровень гемоглобина менее 120 и более 155 г/л, сывороточного железа менее 14 и более 22 ммоль/л, сывороточного ферритина менее 20 и более 100 ммоль/л возраст менее 18 и более 66 лет, наличие сопутствующих заболеваний.

Статистический анализ данных проводился с помощью методов медико-биологической статистики с использованием пакета SPSS v.11. (Гланц С., 1998; Реброва О.Ю., 2002; Кучеренко В.В., 2006; Сегриенко В.И., 2006). Вычисляли среднеарифметическое (M), среднеквадратическое отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m). Для сравнения групповых средних в двух группах для показателей, у которых критерий Колмогорова-Смирнова подтверждал нормальность распределения, использовался t-критерий Стьюдента, если нормальность распределения отвергалась – критерий Манна-Уитни. Если число сравниваемых групп было больше двух, то в случае нормальности распределения показателя в группах использовался однофакторный дисперсионный анализ с последующим сравнением групп по критерию Стьюдента для множественных сравнений (поправка Бонферрони); если нормальность отвергалась – тест Крускала-Уоллиса. Для исследования связи между нормально распределяемыми показателями применяли коэффициент корреляции Пирсона, для оценки значимости различий в группах, имеющих качественные переменные, использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса.

В группе ЖДА (50 человек) средний возраст пациентов (48 – женщин, 2 – мужчин) составил $43,88 \pm 1,57$ лет (от 20 до 66 лет), из них с легкой степенью ЖДА было 36 человек (72%), со средней – 10 человек (20%), с тяжелой – 4 человека (8%). В группе АХЗ на фоне реактивного артрита (30 человек) средний возраст пациентов (25 женщин, 5 – мужчин) составил $52,43 \pm 1,61$ лет (от 26 до 66 лет). У пациентов с реактивным артритом кишечная инфекция предшествовала артриту у 4 (13,3%) пациентов, хронический холецистит – у 10 (33,7%) пациентов, инфекция мочеполовых путей – у 16 (53,3%) пациентов. Длительность заболевания (анемии на фоне реактивного артрита) составила у пациентов с АХЗ – у 9(30%) – от 1 до 5 лет, у 21(70%) – свыше 5 лет. Больные АХЗ на фоне реактивного артрита до начала исследования находились под наблюдением ревматолога, и получали соответствующее лечение, но не принимали препараты железа.

Средний возраст контрольной группы (17 человек) (16 – женщин, 1 – мужчина) соответствовал возрасту пациентов с анемией – $44,76 \pm 3,80$ лет (от 18 до 66 лет).

Клиническое обследование пациентов выполнялось по общепринятой методике с тщательным сбором жалоб, анамнеза заболевания и жизни, оценки объективного статуса. На основании данных опроса и сбора анамнеза на каждого пациента была заполнена специально разработанная анкета, которая включала сведения о характере трудовой деятельности, количестве родов, беременностей, длительности лактации, наличии кровопотерь, длительности анемии, предшествующем лечении. Всем пациентам выполнялись: анализ периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи, анализ кала на яйца глист, биохимические исследования, эзофагогастроскопия, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, рентгенография органов грудной клетки; по показаниям: ирригоскопия, колоноскопия, консультация проктолога, гинеколога. Для изучения обмена железа исследовали уровень в сыворотке крови сывороточного железа, ОЖСС («Ольвекс», Санкт-Петербург). Для комплексной оценки функционального состояния иммунной системы определяли IL-1 β цитокин-продуцирующую способность клеток цельной крови (спонтанной и стимулированной фитогемоагглютинином) в надосадочной жидкости, уровень ферритина, лактоферрина и эритропоэтина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Новосибирск), содержание растворимой молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 в сыворотке крови – методом иммуноферментного анализа («Bender MedSystems», Австрия). Пациентам с реактивным артритом проводили бактериологическое исследование (посевы кала, соскоб эпителия из уретры или шейки матки на культуру клеток), определение антител к инфекционным агентам методом ИФА, исследование маркеров вирусов гепатита В, С и ВИЧ, рентгенографию суставов. Для клинического исследования функционального состояния опорно-двигательного аппарата использовался тест – суставной счет – оценивали количество суставов, болезненных при паль-

пации, движении. Повторное обследование пациентов проводилось в динамике через 1 месяц от начала лечения.

Всем больным ЖДА и АХЗ было проведено лечение анемии препаратами железа – сорбифер дурулес (Sorbifer Durules) – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 месяца. Затем, после повторного обследования, больным ЖДА прием железа был продлен на срок до 4 месяцев. Пациентам с АХЗ, кроме лечения препаратами железа, проводилось лечение основного заболевания (реактивного артрита) в соответствии со стандартами и рекомендациями ревматолога. Назначались антибактериальные препараты согласно результатам бактериологического исследования (посевы кала, соскоб эпителия из уретры или шейки матки на культуру клеток). Азитромицин по 500 мг 14 дней получали 2 (6,6%) пациента, ципрофлоксацин по 500 мг 14 дней – 1 (3,3%) пациент. Нестероидные противовоспалительные препараты – найз по 100 мг 2 раза в день до купирования болевого синдрома получали все пациенты с реактивным артритом. Кортикостероиды – преднизолон коротким курсом до 14 дней по 20 мг утром были назначены 2 (6,6%) пациентам.

Результаты анкетирования показали, что в группе ЖДА чаще, чем в группе АХЗ, встречались сидеропенические проявления: заеды (36 и 6,7% соответственно; $\chi^2=7,11$; $p=0,026$), дисфагия, извращение вкуса и обоняния (56 и 20%; $\chi^2=8,53$; $p=0,0044$). Для больных АХЗ более характерными признаками, по сравнению с больными ЖДА, были тахикардия (30 и 8% соответственно; $\chi^2=5,15$; $p=0,024$), пародонтоз (76,6 и 20%; $\chi^2=22,56$; $p=0,0005$), и эмоциональная лабильность (46,7 и 24%; $\chi^2=3,42$; $p=0,064$).

Анализ гематологических параметров выявил сниженные показатели гемоглобина, эритроцитов, среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в одном эритроците (MCH) у больных обеих групп, особенно при ЖДА (различия были статистически значимы по сравнению с группой контроля) (табл. 1). В результате проведенного лечения препаратами железа в течение 1 месяца у пациентов с ЖДА показатели увеличились, но оставались ниже группы контроля – уровень гемоглобина возрос, по сравнению с уровнем

до лечения, до $114,29 \pm 1,76$ г/л ($p < 0,05$), а показатель эритроцитов до $3,78 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,05$).

Таблица 1

Основные гематологические показатели крови больных анемиями

Статистические показатели	Исследуемые группы		
	Контроль, n=17	Больные анемией	
		ЖДА, n=50	АХЗ, n=30
Эритроциты $\times 10^{12}/л$ (RDW)	$3,98 \pm 0,06$	$3,37 \pm 0,06$ *	$3,44 \pm 0,04$ *
НВ, г/л	$133,41 \pm 1,96$	$96,44 \pm 2,49$ *	$107,00 \pm 1,86$ * **
Тромбоциты $\times 10^9/л$ (PLT)	$247,83 \pm 11,61$	$243,93 \pm 5,97$	$219,02 \pm 8,59$
Ср. объем эр-та, фл (MCV)	$98,18 \pm 1,13$	$84,00 \pm 1,47$ *	$92,19 \pm 1,72$ * **
Ср. сод. НВ в одном эр-те, пг (MCH)	$33,19 \pm 0,42$	$28,53 \pm 0,48$ *	$31,20 \pm 0,55$ * **
Ср. конц. НВ в эр-тах, г/л (MCHC)	$341,65 \pm 2,79$	$339,37 \pm 0,39$	$338,54 \pm 0,46$
Лейкоциты $\times 10^9/л$ (WBC)	$5,39 \pm 0,26$	$5,30 \pm 0,27$	$6,36 \pm 0,51$

Примечание: различия статистически значимы: * – по сравнению с контрольной группой; ** – по сравнению групп больных анемией между собой

У больных АХЗ комплексное лечение, включающее препараты железа и специфическую терапию, привело к более полному восстановлению уровня гемоглобина до $123,67 \pm 1,33$ г/л ($p < 0,05$), эритроцитов до $3,93 \pm 0,05 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,05$) (по сравнению с показателями до лечения). Анализ параметров обмена железа выявил, что у больных ЖДА и АХЗ, при сопоставимых значениях сывороточного железа, имелись различия в значениях ферритина. У больных ЖДА отмечались крайне низкие ($p < 0,001$), тогда как при АХЗ – напротив – очень вы-

сокие значения ферритина ($p < 0,001$), и различия между группами больных также были значимыми ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Основные показатели обмена железа у больных анемиями до и после лечения

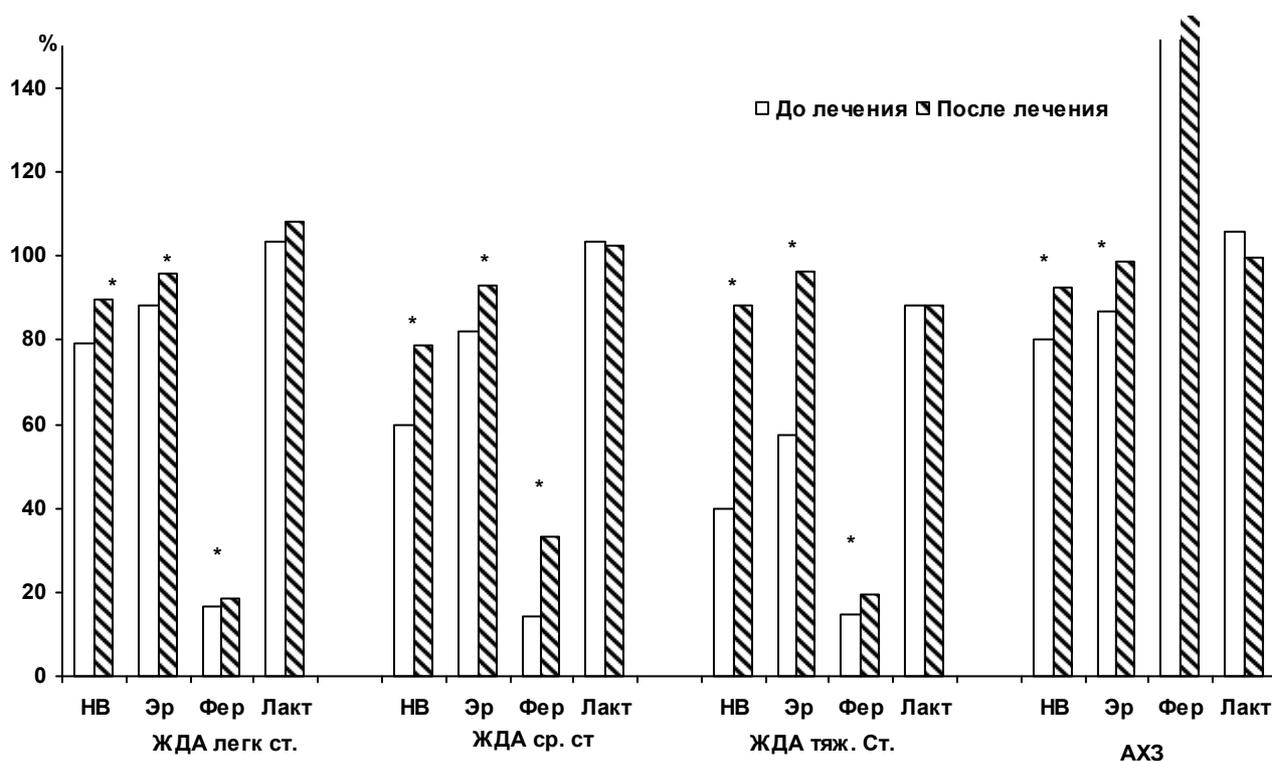
Статистические показатели	Исследуемые группы				
	Контроль, n=17	ЖДА до лечения, n=50	ЖДА после лечения, n=50	АХЗ до лечения, n=30	АХЗ после лечения, n=30
Сывороточное железо, моль/л	16,96±0,56	8,28±0,37 *	12,05±0,79 **	9,12±0,23 *	14,73±1,28 **
Ферритин, мкг/л	59,48±6,85	9,42±0,52 *	14,21±1,63 **	201,05±27,67 *	162,01±50,73
Лактоферрин, нг/мл	840,79 ±36,74	861,40±20,05	867,87±28,31	890,61±25,59	840,31±32,71

Примечание: различия статистически значимы: * – по сравнению с контрольной группой; ** – по сравнению групп больных анемией до и после лечения

В процессе лечения в обеих группах больных отмечалось повышение содержания сывороточного железа ($p < 0,05$), но при ЖДА оно не достигало значений группы контроля, при АХЗ же было сопоставимо с показателями здоровых лиц. У больных ЖДА на фоне лечения увеличилась концентрация ферритина ($p < 0,05$), но все же она оставалась намного ниже, чем в группе здоровых лиц. У больных АХЗ показатели ферритина нормализовались, однако у большинства пациентов они оставались повышенными. Уровень ОЖСС, косвенно отражающей содержание трансферрина, был меньше при АХЗ ($52,63 \pm 1,91$ мкмоль/л), чем при ЖДА ($60,06 \pm 1,32$ мкмоль/л) ($p < 0,05$), (контроль – $56,48 \pm 1,65$ мкмоль/л), что свидетельствует о насыщенности железом транспортных белков при АХЗ, в отличие от ЖДА. Концентрация лактоферрина была статистически не значимо выше значений группы контроля у больных ЖДА, и на фоне лечения препаратами железа не изменилась.

При АХЗ показатель лактоферрина был статистически не достоверно выше, чем у здоровых лиц и больных ЖДА, и на фоне лечения реактивного артрита и приема препаратов железа – восстановился до значений группы контроля.

Содержание гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа и ферритина при ЖДА в наибольшей степени было снижено при средней и тяжелой степени тяжести анемии (рис. 1).



* – достоверность различия показаний до и после лечения, $p < 0,05$.

Рис. 1. Динамика показателей обмена железа у больных ЖДА и АХЗ на фоне лечения

На фоне лечения препаратами железа данные показатели увеличились во всех группах больных ЖДА, но оставались сниженными, по сравнению с группой контроля. Так, уровень сывороточного железа составил при легкой степени ЖДА $9,25 \pm 0,38$ ммоль/л (после лечения $13,50 \pm 1,40$ ммоль/л); при средней степени ЖДА $5,46 \pm 0,26$ ммоль/л (после лечения – $10,26 \pm 1,40$ ммоль/л); при тяжелой степени ЖДА – $6,50 \pm 1,15$ ммоль/л (после лечения – $10,70 \pm 0,75$ ммоль/л). Содержание ферритина при легкой степени ЖДА составило $9,74 \pm 0,62$ мкг/л (после лечения – $11,04 \pm 0,03$ мкг/л); при средней степени $8,58 \pm 1,36$ мкг/л (после

лечения – $19,74 \pm 3,65$ мкг/л); при тяжелой степени $8,65 \pm 1,19$ мкг/ (после лечения – $11,46 \pm 0,63$ мкг/л).

Концентрация лактоферрина была статистически не значимо выше значений группы контроля у больных легкой и средней тяжестью ЖДА ($872,13 \pm 25,96$ нг/мл и $871,18 \pm 26,72$ нг/мл соответственно). На фоне лечения препаратами железа содержание лактоферрина увеличилось до $908,39 \pm 34,35$ нг/мл при легкой степени ЖДА, при средней степени анемии – не изменилось ($861,14 \pm 58,08$ нг/мл). При ЖДА тяжелой степени тяжести уровень лактоферрина был статистически недостоверно ниже, чем у здоровых людей ($740,35 \pm 25,89$ нг/мл) и на фоне лечения – не изменился ($742,9 \pm 12,24$ нг/мл). Полученные данные свидетельствуют о том, что запасы железа не восстановились через 1 месяц после лечения во всех исследуемых группах больных. Таким образом, особенностями ЖДА легкой и средней степени тяжести оказались низкий уровень ферритина и повышенный – лактоферрина. На фоне приема препаратов железа произошло восстановление показателей ферритина до значений здоровых лиц и возрастание уровня лактоферрина при легкой степени ЖДА. Для АХЗ были характерны высокие, по сравнению с контролем, уровни ферритина и лактоферрина, восстановившиеся на фоне лечения основного заболевания и приема препаратов железа.

Оценка цитокиновой регуляции гемопоэза (IL-1 β и эритропоэтин) выявила особенности в зависимости от степени тяжести ЖДА и отличия у пациентов ЖДА и АХЗ. Анализ показателей регуляции интерлейкина-1 β показал, что уровень спонтанной продукции провоспалительного цитокина IL-1 β был повышен, по сравнению с группой контроля, как у больных ЖДА – $255,16 \pm 22,75$ пг/мл ($p < 0,05$), так и больных АХЗ – $301,2 \pm 57,71$ пг/мл ($p < 0,05$) (в группе контроля $177,32 \pm 29,97$ пг/мл). Также отмечался статистически не значимый, по сравнению с группой контроля, повышенный уровень стимулированной продукции IL-1 β у больных ЖДА – $485,54 \pm 50,00$ пг/мл и больных АХЗ – $633,17 \pm 117,55$ пг/мл (в группе контроля – $347,94 \pm 84,64$ пг/мл). На фоне лечения препаратами железа у больных ЖДА произошло увеличение спонтанной про-

дукции IL-1 β до 284,33 \pm 36,24 пг/мл ($p<0,05$), по сравнению с группой контроля, при отсутствии активации со стороны стимулированной продукции IL-1 β (483,08 \pm 74,06 пг/мл). В группе больных с АХЗ отмечалась нормализация значений продукции IL-1 β вплоть до угнетения стимулированной продукции, по сравнению с показателем до лечения, до 180,50 \pm 52,77 ($p<0,05$).

Наибольшие показатели продукции IL-1 β (спонтанной и стимулированной) отмечались в группе с легкой и средней тяжестью ЖДА (рис. 2).

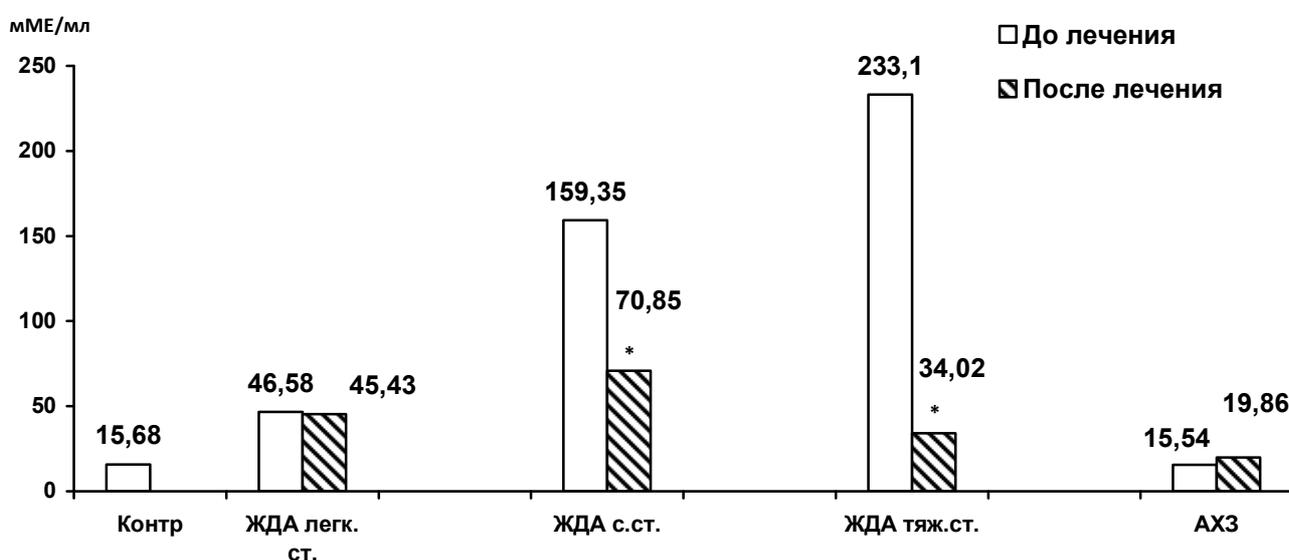


* – достоверность различия показаний до и после лечения, $p<0,05$.

Рис. 2. Интерлейкин-1 β -продуцирующая способность клеток крови (спонтанная и стимулированная) у больных ЖДА в зависимости от степени тяжести анемии и АХЗ до и после лечения

При тяжелой степени ЖДА активации системы IL-1 β не было выявлено. В динамике лечения у больных ЖДА, по сравнению с группой контроля, отмечалась активация продукции IL-1 β , особенно в группе с тяжелой степенью анемии, где уровень спонтанной продукции IL-1 β составил 487,20 \pm 28,06 пг/мл ($p<0,05$), а стимулированной – 558,80 \pm 21,48 пг/мл ($p<0,05$). Таким образом, восстановление показателей гемоглобина и эритроцитов у больных ЖДА сопровождалось активацией продукции IL-1 β , особенно в группе больных тяжелой степенью анемии.

Нами выявлено адекватное реагирование основного цитокина, регулирующего эритропоэз – эритропоэтина в виде повышенной его продукции, по сравнению с группой контроля, при ЖДА – $84,05 \pm 10,71$ мМЕ/мл ($p < 0,001$), и восстановление его уровня на фоне лечения препаратами железа. У пациентов АХЗ содержание эритропоэтина не отличалось от показателя здоровых лиц – $15,54 \pm 1,70$ мМЕ/мл (в группе контроля – $15,68 \pm 2,28$ мМЕ/мл) и на фоне лечения не изменилось. У больных ЖДА уровень эритропоэтина был увеличен пропорционально тяжести анемии, достигал значительного повышения в группе с тяжелой степенью анемии и на фоне приема препаратов железа – восстановился (рис. 3).

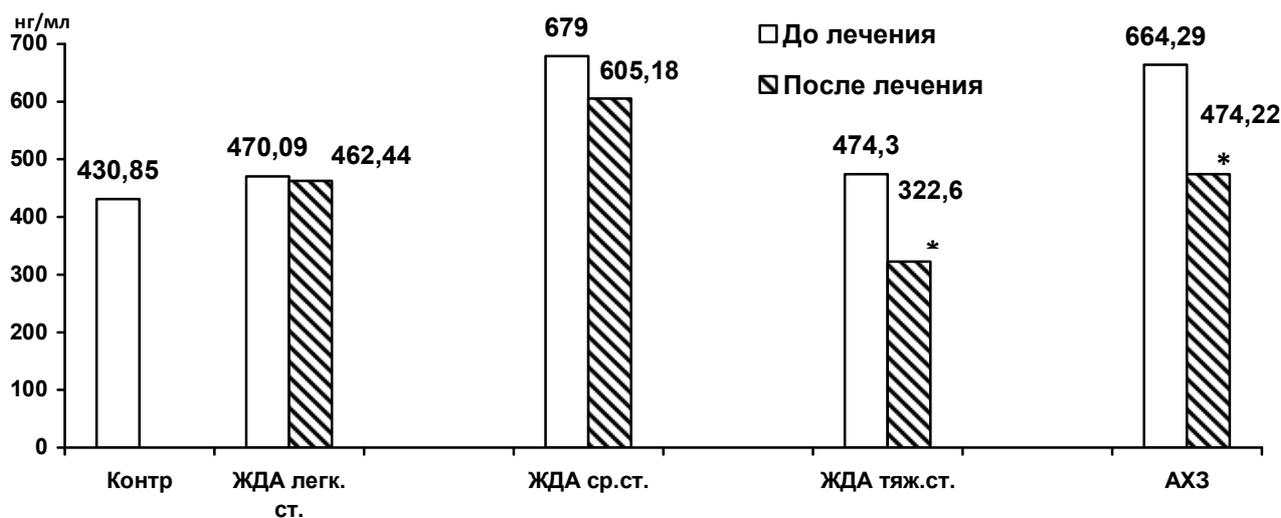


* – достоверность различия показаний до и после лечения, $p < 0,05$.

Рис. 3. Динамика продукции эритропоэтина у больных ЖДА и АХЗ на фоне лечения

Исследование растворимой формы молекулы адгезии sICAM-1 выявило статистически значимую увеличенную концентрацию sICAM-1 при ЖДА до $512,21 \pm 23,85$ нг/мл ($p < 0,01$) и при АХЗ до $664,29 \pm 48,88$ нг/мл ($p < 0,05$), по сравнению с контролем – $430,85 \pm 24,17$ нг/мл. Отмечена тенденция снижения sICAM-1 на фоне лечения препаратами железа у больных ЖДА до $493,44 \pm 24,93$ нг/мл. У пациентов с АХЗ на фоне лечения основного заболевания продукция sICAM-1 восстановилась, по сравнению с показателем до лечения, и составила $474,22 \pm 61,69$ нг/мл ($p < 0,05$).

У больных с легкой степенью ЖДА показатели продукции sICAM-1 не отличались от контрольных и на фоне лечения – не изменились, со средней степенью тяжести были статистически значимо выше контрольных значений и на фоне лечения не изменились, тогда как при тяжелой степени не отличались от контрольных и на фоне лечения снизились, по сравнению с уровнем до лечения, и составили $322,60 \pm 30,60$ нг/мл ($p < 0,05$), что может быть расценено как использование молекулы sICAM-1 на нужды эритропоэза (рис. 4).



* – достоверность различия показаний до и после лечения, $p < 0,05$.

Рис. 4. Зависимость продукции sICAM-1 от степени тяжести анемии

Учитывая повышение IL-1 β и снижение sICAM-1 у больных ЖДА на фоне лечения, которое сопровождалось восстановлением эритропоэза, можно высказать суждение о значимой позитивной роли IL-1 β и sICAM-1 в процессах эритропоэза.

Корреляционный анализ подтвердил двунаправленность действия провоспалительных факторов на эритропоэз и систему иммунитета в зависимости от запросов организма. При ЖДА нами была выявлена прямая связь между концентрацией лактоферрина и уровнем эритроцитов ($p=0,03$; $r=0,43$), между лактоферрином и sICAM-1 ($p=0,01$; $r=0,42$), что свидетельствует о позитивном действии лактоферрина и sICAM-1 на регуляцию эритропоэза. У больных АХЗ концентрация sICAM-1 была связана с показателем лейкоцитов периферической крови ($p=0,01$; $r=0,66$); также, была выявлена отрицательная корреляция между уров-

нем сывороточного ферритина и содержанием эритроцитов ($p=0,015$; $r= -0,612$). Таким образом, при анемии хронических заболеваний повышение показателей ферритина и sICAM-1 связаны с активацией иммунной системы.

На основании полученных данных нами предложены рекомендации по ведению больных с анемией для врача первичного звена. На 1-м этапе диагностического поиска целесообразно проводить скрининговое обследование пациентов на выявление анемии (включающее осмотр терапевта и общий анализ крови) и анализ ретроспективных данных. Обследованию подлежат: подростки, страдающие хроническими заболеваниями, токсикоманией, вкусовыми и обонятельными извращениями, проживающие в социально неблагополучных семьях, а также имеющие низкое поступление железа с пищей; менструирующие женщины, начиная с подросткового возраста; женщины в период беременности и лактации; пожилые люди. Обследование пациентов с анемиями предпочтительно проводить в амбулаторных условиях. Показаниями к госпитализации являются: гемическая кардиопатия в стадии декомпенсации; уточнение этиологии анемии (железодефицитная, анемия хронических заболеваний); выявление источника желудочно-кишечного кровотечения; лечение острого желудочно-кишечного кровотечения.

Так как в нашем исследовании АХЗ по уровню гемоглобина соответствовала легкой степени ЖДА, мы предлагаем проводить дифференциальный диагноз между ЖДА легкой степени тяжести и АХЗ. Критериями дифференциальной диагностики являются показатели ферритина, эритропоэтина и адгезивной молекулы sICAM-1 в сыворотке крови. Сниженное содержание ферритина, нормальный уровень адгезивной молекулы sICAM-1 в сочетании с высоким уровнем эритропоэтина характерны для ЖДА легкой степени тяжести. Наличие хронического заболевания, высокий уровень сывороточного ферритина и адгезивной молекулы sICAM-1 в сочетании с нормальным содержанием эритропоэтина характерны для анемии хронических заболеваний.

При выявлении у пациента ЖДА, целесообразно сразу назначать ему препараты железа. При эффективности терапии нет необходимости проводить дальнейшее обследование. Если же уровень гемоглобина не восстановился –

у женщин проводится консультация гинеколога. При отсутствии патологии – обследуется желудочно-кишечный тракт, последовательно выполняются эзофагогастроскопия, колоноскопия, биопсия слизистой оболочки тонкой кишки. При отрицательных результатах обследований следует оценить у пациента продукцию эритропоэтина, IL-1 β , sICAM-1, особенно при тяжелой степени анемии, а также направить пациента к гематологу для выполнения морфологического исследования костного мозга.

Препараты железа при ЖДА назначаются на 3–4 месяца, контрольное исследование общего анализа крови проводится через 3–4 недели.

Если на фоне лечения основного заболевания при АХЗ и приема препаратов железа уровень гемоглобина у пациента не восстанавливается, необходимо исследовать показатели иммунного статуса.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа иммуногематологической системы регуляции эритропоэза, включающей ферритин, эритропоэтин, цитокин IL-1 β лактоферрин и адгезивную молекулу sICAM-1 обнаружили двунаправленность ее действия на эритроциты.

2. Железодефицитная анемия характеризуется гипохромной анемией в сочетании со снижением сывороточного железа, ферритина, компенсаторным повышением эритропоэтина, и сопровождается активацией иммунной системы – увеличением цитокина IL-1 β , адгезивной молекулы sICAM-1, и при легкой и средней степени анемии – повышением лактоферрина. На фоне лечения препаратами железа происходит возрастание продукции цитокина IL-1 β , наиболее выраженное при тяжелой степени ЖДА, увеличение лактоферрина при легкой степени тяжести анемии и восстановление гематологических показателей. Ферритин, эритропоэтин, цитокин IL-1 β , sICAM-1, и лактоферрин являются при ЖДА позитивными регуляторами гемопоэза, и в условиях лечения препаратами железа приводят к компенсации анемии.

3. Анемия хронических заболеваний характеризуется гипохромной анемией (снижение сывороточного железа), без активационной реакции эритропоэтина на анемию, с увеличением продукции ферритина, цитокина IL-1 β , адгезивной молекулы sICAM-1 и лактоферрина. При лечении основного заболева-

ния в комплексе с препаратами железа происходит нормализация гематологических и иммунологических показателей. Ферритин, эритропоэтин, IL-1 β , лактоферрин и sICAM-1 выступают при АХЗ как белки острой фазы воспаления, способствуют блокаде доставки железа в эритроцит, что приводит к компенсации основного заболевания и, затем, коррекции анемии.

4. Лечение анемии хронических заболеваний на фоне реактивных артритов антибактериальными, десенсибилизирующими, и неспецифическими противовоспалительными средствами в комплексе с препаратами железа приводят к восстановлению гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа и иммунологических показателей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения дифференциальной диагностики между железodefицитной анемией легкой степени тяжести и анемией хронических заболеваний необходимо использовать определение сывороточного ферритина, эритропоэтина и адгезивной молекулы sICAM-1. Сниженный уровень ферритина, повышенное значение эритропоэтина при нормальном содержании адгезивной молекулы sICAM-1 характерно для железodefицитной анемии легкой степени тяжести. Значительное повышение ферритина, увеличение адгезивной молекулы sICAM-1 и нормальный уровень эритропоэтина характерны для анемии хронических заболеваний.

2. Для оценки эффективности проводимой терапии препаратами железа у больных с ЖДА и АХЗ целесообразно проводить исследование продукции цитокинов: эритропоэтина, IL-1 β и молекулы межклеточной адгезии sICAM-1. При ЖДА положительным прогностическим признаком является увеличение продукции цитокина IL-1 β на фоне нормализации исходно высокого уровня эритропоэтина и молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 в сыворотке крови. При АХЗ критерием адекватности терапии (включающей лечение основного заболевания и прием препаратов железа) является нормализация уровня ферритина, IL-1 β и sICAM-1.

3. Лечение анемии хронических заболеваний должно включать препараты железа в комплексе с лечением основного заболевания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Региональные особенности распространенности анемии в районе с развитой металлургической промышленностью / Е.В. Сморкалова, В.И. Никуличева, Г.Ш. Сафуанова, А.Н. Чепурная // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 1. – С. 32–34.

2. Цитокины – негативные регуляторы гемопоеза при железодефицитной анемии / Е.В. Сморкалова, В. И. Никуличева, Г. Ш. Сафуанова, А.Н. Чепурная, Н.Р. Рябчикова // Здоровье семьи – XXI век: материалы XXIII международной конференции. – Хургада, 2009. – С. 337–340.

3. Медико-социальные аспекты и факторы риска развития железодефицитной анемии в республике Башкортостан / Г. Ш. Сафуанова, Е.В. Сморкалова, В.И. Никуличева, Г.А. Гайсарова, Е.Г. Царева, А.Н. Чепурная, Н.Р. Рябчикова // Выездное заседание совета республики по вопросам развития системы здравоохранения. – Уфа, 2009. – С. 266–270.

4. Поэтапная реабилитация больных анемиями в поликлинических условиях / Е.В. Сморкалова, Л.Ф. Азнабаева, В.И. Никуличева, Г.Ш. Сафуанова, А.Н. Чепурная // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – № 2. – С. 210–212.

5. Особенности обмена железа при железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний / Е.В. Сморкалова, Л.Ф. Азнабаева, В.И. Никуличева, Г.Ш. Сафуанова, А.Н. Чепурная // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 7. – С. 30–32.

6. Сморкалова, Е.В. Динамика свободнорадикального окисления липидов и показателей качества жизни в оценке эффективности комплексной терапии больных с железодефицитной анемией / Е.В. Сморкалова, Л.Р. Абдуллина, Г.Ш. Сафуанова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 6. – С. 86–89.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХЗ – анемия хронических заболеваний

БГМУ – Башкирский государственный медицинский университет

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ДЖ – дефицит железа

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖДА – железодефицитная анемия

ИПО – Институт последипломного образования

СМОРКАЛОВА Елена Владимировна

**ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ
И АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук