

Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных с хроническими заболеваниями (злокачественными новообразованиями)

Г.Н. ЗУБРИХИНА, В.Н. БЛИНДАРЬ, И.И. МАТВЕЕВА

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Дифференциальная диагностика истинного железодефицитного состояния и функционального дефицита железа (ДЖ) при хронических заболеваниях.

Материалы и методы. Обследовали 540 больных (785 исследований) и 311 здоровых (контрольная группа). Из них 118 онкологических больных поступили на хирургическое лечение и 226 — на химиотерапию (ХТ); 56 онкогематологических больных, 86 больных с заболеваниями молочной железы без анемического синдрома, 54 сотрудника института с признаками ДЖ. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР), растворимый рецептор трансферрина (рТФР) и уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО).

Результаты. Специфического лечения не получали 183 онкологических больных, 161 прошли различные курсы ХТ. При истинной ЖДА анемия носила характер микроцитарной (средний размер эритроцитов <80 фл), гипохромной (среднее содержание гемоглобина в эритроците <27 пг) с низким уровнем ФР (менее 20 нг/мл) и высоким содержанием рТФР (более 4 мкг/мл). Содержание ЭПО соответствовало степени анемии, было увеличено в 4—5 раз по сравнению с нормой. В случае анемии при хронических заболеваниях (АХЗ) у 292 (55%) человек анемия была нормоцитарной нормохромной с высоким уровнем ФР (более 100 нг/мл), уровень рТФР оказался низким; уровень ЭПО не соответствовал степени анемии у (74%) больных. У 108 (37%) онкологических больных на фоне АХЗ выявлен функциональный ДЖ. При лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах, несмотря на высокие уровни ФР и низкий уровень рТФР, анемия была гипохромной микроцитарной, что можно рассматривать как выраженный функциональный ДЖ при АХЗ.

Заключение. Для дифференциальной диагностики истинного и функционального ДЖ необходимо, помимо клинического анализа крови, определять показатели феррокинетики (ФР, рТФР, ЭПО).

Ключевые слова: анемия, метаболизм железа, ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, эритропоэтин, онкологические больные.

Differential diagnosis of anemia in true and functional iron deficiency in patients with chronic diseases (malignant tumors)

G.N. ZUBRIKHINA, V.N. BLINDAR, I.I. MATVEEVA

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Aim. To make a differential diagnosis of true and functional iron deficiency (ID) in anemia of chronic diseases (ACD).

Subjects and methods. A total of 540 patients (785 investigations) and 311 healthy individuals (a control group) were examined. Among them, there were 118 cancer patients admitted for surgical treatment and 226 for chemotherapy (CT), 56 blood cancer patients, 86 with breast diseases without anemia, and 54 workers of the institute with the signs of ID. An enzyme immunoassay was used to determine the plasma levels of ferritin (FR), soluble transferrin receptor (sTFR), and endogenous erythropoietin (EPO).

Results. 183 cancer patients did not receive specific treatment, 161 had different cycles of CT. In true ID, anemia was microcytic (average red blood cell size, <80.0 fl) and hypochromic (mean corpuscular hemoglobin concentration, <27.0 pg) with low FR levels (less than 20 ng/ml) and high sTFR concentrations (more than 4.0 µg/ml). The EPO level corresponded to the degree of anemia and was 4—5-fold the normal values. In ACDs, 292 (55%) patients had normocytic normochromic anemia with high FR levels (more than 100 ng/ml), the level of sTFR was low and that of EPO did not correspond to the degree of anemia in 74% of the patients. Functional ID was detected in 108 (37%) cancer patients in the presence of ACD. Despite high FR levels and low sTFR, anemia in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas was hypochromic microcytic, which may be considered as severe functional ID in ACD.

Conclusion. In addition to a clinical blood test, the pharmacokinetic parameters (FR, sRFR, and EPO) should be determined for the differential diagnosis of true and functional ID.

Keywords: anemia, iron metabolism, ferritin, soluble transferrin receptors, erythropoietin, cancer patients.

АС — анемический синдром
АХЗ — анемия при хронических заболеваниях
ДЖ — дефицит железа
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЛХ — лимфома Ходжкина
МДС — миелодиспластические синдромы
ММ — множественная миелома

НХЛ — неходжкинские лимфомы
ОЛ — острый лейкоз
РМЖ — рак молочной железы
рТФР — растворимый рецептор трансферрина
ФР — ферритин
ХТ — химиотерапия
ЭПО — эритропоэтин
HGB — гемоглобин

МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроците
МСV — средний размер эритроцитов

RBC — эритроцит
RDW — распределение эритроцитов по объему
RET-HE — содержание гемоглобина в ретикулоците

Анемия (малокровие) — снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови. Анемия, или анемический синдром (АС), является лишь симптомом какого-нибудь заболевания. Анемия существенно ухудшает качество жизни больного и течение основного заболевания [1, 2].

Критериями ВОЗ для диагностики АС считаются следующие: у мужчин уровень гемоглобина менее 130 г/л, гематокрит менее 39%; у женщин уровень гемоглобина менее 120 г/л, гематокрит менее 36%.

По степени тяжести различают анемию:

- легкие — уровень гемоглобина более 95 г/л (I степень)
- умеренные — уровень гемоглобина 80–94 г/л (II степень)
- выраженные — уровень гемоглобина 79–65 г/л (III степень)
- тяжелые — уровень гемоглобина менее 65 г/л (IV степень)

Общепризнанной единой классификации анемий не существует. Анемии делят по морфологическому признаку в зависимости от размера эритроцитов (МСV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН): микроцитарные (МСV <80 фл) гипохромные (МСН <27 пг); нормоцитарные (МСV 80–100 фл) нормохромные (МСН 27–32 пг); макроцитарные (МСV >100 фл) гиперхромные (МСН >32 пг).

По патогенетическому признаку анемию делят следующим образом:

I. Анемии вследствие кровопотери (острые постгеморрагические анемию).

II. Хронические анемию.

1. Анемии вследствие нарушения кроветворения:
 - а) железодефицитные
 - б) В₁₂-(фолиево)-дефицитные (мегалобластные анемию).
2. Анемии вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические):
 - а) наследственные гемолитические
 - б) приобретенные гемолитические
3. Анемии при хронических заболеваниях (АХЗ).
4. Апластические анемию.

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемий, делает очень важной проблему их дифференциальной диагностики [3–5].

Автоматические анализаторы крови, которыми оснащены современные клинико-диагностические лаборатории, дают объективную информацию о состоянии кроветворения больного. В анализаторах высшего класса возмож-

но определение содержания гемоглобина в ретикулоците (RET-HE). Последнее имеет большое диагностическое значение, так как в отличие от эритроцитов ретикулоциты обладают коротким сроком жизни. Они формируются и созревают в костном мозге за 1–2 дня, после чего покидают его и еще 1–3 дня дозревают в кровотоке [6]. Показатель RET-HE дает четкое представление о количестве гемоглобина во вновь поступающих из костного мозга эритроцитах. В норме RET-HE колеблется от 28 до 35 пг.

Самой распространенной является железодефицитная анемия (ЖДА).

В последние годы увеличивается число анемий, связанных с хроническими процессами в организме т.е. АХЗ. Анемия, возникающая у больных с инфекцией, воспалением, неоплазмами и продолжающаяся более 1–2 мес, расценивается как АХЗ. По распространенности АХЗ занимает 2-е место среди анемий [7, 8].

На основании клинического анализа крови, выполненного на современных гематологических анализаторах, можно провести лишь первичную дифференциальную диагностику АС в отношении железодефицитного состояния: нормоцитарная нормохромная анемия с нормальным или высоким RET-HE с большой долей вероятности свидетельствует об АХЗ. Микро-, нормоцитарная гипохромная анемия может быть как при истинной ЖДА, так и в случае истощения запасов железа при АХЗ. В плане диагностики и лечения важно дифференцировать ЖДА от перераспределительного дефицита железа (ДЖ) при АХЗ [9].

При ЖДА организм теряет больше железа, чем получает из пищи, или же поступление железа не удовлетворяет потребность организма в нем. Снижается содержание железа в сыворотке и депо, нарушается образование гемоглобина (HGB), развивается микроцитарная гипохромная анемия [10, 11]. У всех больных ЖДА необходимо активно выявлять источники скрытой кровопотери. Женщины страдают значительно чаще мужчин.

В основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм. Последовательными звеньями этого механизма являются активация под влиянием инфекции, злокачественных новообразований аутоиммунной дисрегуляции Т-клеток и моноцитов, которые продуцируют в ходе иммунной реакции цитокины, в частности α-фактор некроза опухоли, интерферон-γ и интерлейкин-1 в крови и тканях. Цитокины нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток — предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина (ЭПО) — ключевого гормона для эритропоэза. Медиаторы воспаления повинны в укорочении жизни

Сведения об авторах:

Блиндарь Валентина Николаевна — д.б.н., в.н.с. клинико-диагностической лаб. централизованного клинико-лабораторного отд.
Матвеева Ирина Ивановна — д.м.н., зав. клинико-диагностической лаб. централизованного клинико-лабораторного отд.

Контактная информация:

Зубрихина Галина Николаевна — д.м.н., в.н.с. клинико-диагностической лаб. централизованного клинико-лабораторного отд.; 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; e-mail: zubrlab@list.ru

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Нозологическая форма	Число больных	Число исследований
I. РМЖ до лечения, I—II стадия без АС	76	76
II. Больные с АС, поступившие для хирургического лечения:		
рак толстой кишки	82	82
рак желудка	14	14
рМЖ III стадии	12	12
рак легкого	10	10
Всего	118	118
III. Больные с АС, получающие ХТ:		
различные локализации	226	226
IV. Гематологические больные с АС до лечения:		
ЛХ	23	102
НХЛ	9	33
ММ	10	74
ОЛ	6	31
МДС	7	7
саркома Юинга	1	8
Всего	56	255
Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы	10	10
ЖДА (сотрудники)	29	70
Латентная ЖДА (сотрудники)	25	30
Всего больных	540	785
Контрольная группа (здоровые лица)	311	311
Всего	851	1096

Примечание. ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ММ — множественная миелома; ОЛ — острый лейкоз; МДС — миелодиспластические синдромы, РМЖ — рак молочной железы.

эритроцитов со 120 до 90—60 дней [12]. В целом эти процессы ведут к снижению концентрации железа в циркулирующей крови, накоплению его в макрофагах и таким образом ограничивают доступное использование железа предшественниками эритроцитов. В результате развивается функциональный ДЖ, т.е. при достаточном его количестве в организме оно не может быть использовано для построения гемоглобина, так как нарушена мобилизация железа из депо.

Цель исследования: дифференциальная диагностика истинного железодефицитного состояния и функционального ДЖ при хронических заболеваниях.

Материалы и методы

Обследовали 540 больных (785 исследований) и 311 здоровых (контрольная группа). Из них 118 онкологических больных поступили на хирургическое лечение и 226 — на химиотерапию (ХТ), 56 — онкогематологических больных; 86 — больных с заболеваниями молочной железы без анемического синдрома и 54 — сотрудника с признаками железодефицита.

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100. Из показателей красной крови помимо числа эритроцитов (RBC) и содержания в них HGB оценивали расчетные показатели: MCV, среднее содержание (MCH) и среднюю концентрацию (MCHC) гемоглобина в эритроците, исследовали RET-HE и распределение эритроцитов по объему (RDW), что соответствует степени анизоцитоза по мазку крови. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР) с помощью наборов фирмы «Orgentec Diagnostika GmbH» (Германия), растворимый рецептор трансферрина (рТФР) с помощью наборов фирмы

«BioVendor» (Чехия) и уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО) с помощью наборов фирмы «Biomerica» (США).

Число микро- и макроцитов, гипо- и гиперхромных эритроцитов определяли на анализаторе Advia-120 (США). У всех больных подсчитывали лейкоцитарную формулу и исследовали морфологию эритроцитов. Всем больным ставили прямую пробу Кумбса на основе гелевых технологий (прямой антиглобулиновый тест).

Статистическую значимость различий определяли при непараметрическом распределении данных по критерию *W* Вилкоксона—Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди больных с АС (мужчины HGB < 130 г/л, женщины HGB < 120 г/л) выделены 3 группы: 1-я — поступившие на хирургическое лечение, не получавшие ранее специфической терапии (рак толстой кишки — у 82, рак желудка — у 14, РМЖ III стадии — у 12 и рак легкого — у 10); 2-я группа — больные до и после различных курсов ХТ и 3-я группа — гематологические больные (табл. 1). Среди сотрудников (профилактический осмотр) у 29 имелась ЖДА, у 25 — латентная ЖДА.

При истинной ЖДА (сотрудники) у 18 имелась анемия легкой (I степень), у 5 — умеренной (II степень), у 4 — III и у 2 — IV степени. Анемия носила микроцитарный (MCV < 80 фл), гипохромный (MCH < 27 пг) характер с низким RET-HE у большинства больных. Содержание ФР было резко снижено ($12,4 \pm 3,4$ нг/мл) и значительно увеличен уровень рТФР ($4,1 \pm 1,2$ мкг/мл). Содержание ЭПО соответствовало степени анемии, было увеличено в 4—5

Таблица 2. Показатели крови у больных (сотрудники) ЖДА, в том числе латентной формы

Параметр	Число больных	HGB, г/л	MCV, фл	MCH, пг	ФР, нг/мл	рТФР, мкг/мл	ЭПО, мЕ/мл	RET-HE, пг	RDW, %
ЖДА									
$X \pm m$	29	91,4 $\pm$ 8,0	73,8 $\pm$ 4,9	22,2 $\pm$ 1,9	12,4 $\pm$ 3,4	4,1 $\pm$ 1,2	295,2 $\pm$ 142,6	22,1 $\pm$ 2,1	18,6 $\pm$ 1,6
диапазон		52,0—116,0	54,3—95,8	14,8—31,2	2,4—29,4	1,0—11,7	26,6—986,0	13,3—29,4	13,9—25,7
медиана		96,5	71,9	21,5	11,5	3,5	284,4	22,8	18,3
ЖДА латентная форма:									
$X \pm m$	25	127,3 $\pm$ 4,5	81,1 $\pm$ 2,7	26,8 $\pm$ 1,4	12,5 $\pm$ 2,6	2,2 $\pm$ 0,9	123,0 $\pm$ 80,5	31,1 $\pm$ 2,1	15,9 $\pm$ 1,5
диапазон		115,0—148,1	71,0—90,5	22,1—32,8	3,2—25,5	0,5—7,6	6,1—452,0	21,9—38,1	12,2—24,7
медиана		126,0	80,0	26,1	14,2	1,7	80,0	31,3	15,2

Таблица 3. Показатели крови больных со злокачественными новообразованиями и АС, поступивших на лечение

Анемия (HGB, г/л)	Больные, поступившие на хирургическое лечение			Больные, поступившие на ХТ			Всего больных
	гипохромная (MCH <27 пг) нормо/микроцитарная (MCV <80 фл)	нормохромная (MCH >27 пг) нормоци-тарная (MCV >80 фл)	всего	гипохромная (MCH <27 пг) нормо/ми-кроцитарная (MCV <80 фл)	нормохромная (MCH >27 пг) нормоци-тарная (MCV >80 фл)	всего	
I степень (95—130)	37	40	77 (65%)	88	76	164 (73%)	241
II степень (80—94)	20	5	25 (21%)	9	25	34 (15%)	59
III степень (65—79)	14	1	15 (13%)	8	14	22 (10%)	37
IV степень (<65)	1	0	1 (1%)	6	0	6 (2%)	7
Всего	72 (61%)	46	118 (100%)	111 (49%)	115	226 (100%)	344

раз по сравнению с нормой, что характерно для железодефицитного состояния (табл. 2).

При латентной форме ЖДА у 22 человек анемия отсутствовала, лишь у 3 наблюдалось небольшое снижение уровня HGB (115—116 г/л). У отдельных обследованных наблюдались микроцитоз и гипохромия эритроцитов и снижение RET-HE (менее 28 пг). У всех выявлено снижение ФР и у 16 человек повышение уровня рТФР (более 2 мкг/мл).

Всем больным ЖДА и ЖДА латентной формы рекомендован курс лечения препаратами железа, после завершения которого у большинства обследованных все показатели достигли нормы.

У 76 больных РМЖ I—II стадии до хирургического вмешательства проведены исследования вне зависимости от наличия или отсутствия анемии. У 69 признаки анемии отсутствовали. У 4 больных РМЖ выявлено значительное снижение уровня ФР (7,6—11,3 нг/мл), при этом все количественные характеристики эритроцитов, HGB и их расчетных показателей (MCV, MCH, MCHC, RDW) оказались в норме, что, вероятнее всего, свидетельствовало о латентном ДЖ. У 3 больных РМЖ отмечено снижение содержания HGB и RBC, при этом уровни ФР и рТФР находились в пределах нормы, как и уровень эндогенного ЭПО.

Среди больных со злокачественными новообразованиями с АС преобладали лица с анемией легкой степени — 241 (табл. 3). Гипохромная нормо-микроцитарная анемия чаще встречалась у поступивших на хирургическое лечение

больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (61%) по сравнению с больными, поступившими на ХТ (49%). Поскольку для ЖДА характерны микроцитоз и гипохромия эритроцитов, 183 больных (соответственно 72 и 111 в каждой группе) можно предположительно отнести к группе больных с ДЖ.

У 52 (70%) из 74 больных с низкими уровнями ФР отмечался высокий уровень рТФР, что свидетельствовало об истинном ДЖ. Таким образом, ЖДА выявлена у 42 (36%) поступивших на хирургическое лечение больных с опухолями ЖКТ и у 10 (15,4%) поступивших на ХТ, до лечения. У всех этих больных имелась гипохромия эритроцитов (табл. 4).

При уровне ФР 23—100 нг/мл (у 18 и 12 человек соответственно в обеих группах) содержание рТФР оказалось высоким у 15 (50%). Учитывая высокие уровни рТФР, это можно расценить как истинное железодефицитное состояние у больных на фоне АХЗ. У остальных 15 больных низкие уровни рТФР и относительно низкие и ФР можно рассматривать как признаки функционального ДЖ у больных с АХЗ.

Низкая концентрация гемоглобина (менее 28 пг) в ретикулоците (RET-HE) чаще выявлялась у больных с истинным ДЖ, что свидетельствовало о выходе в кровь молодых эритроцитов (ретикулоцитов) с низким содержанием HGB. В то же время у больных с высоким уровнем ФР показатель RET-HE достоверно ($p < 0,05$) чаще сохранялся в пределах нормы или даже превышал ее. При гипохром-

Таблица 4. Показатели крови больных со злокачественными новообразованиями, поступивших в клинику до лечения

Больные	Ферритин, нг/мл	рТФР >2,0 мкг/мл	ЭПО >100 мед/мл	RET-HE <28 пг
Поступившие на хирургическое лечение (n=118)	Менее 22 (n=59; 50)	42 (71)	28 (47)	37 (63)
	23—100 (n=18; 15)	9 (50)	10 (56)	7 (39)
	Более 100 (n=41; 35)	1 (2,4)	12 (29)	3 (7,3)
	Всего 118 (100)	52 (44)	50 (42)	38 (40)
Поступившие на ХТ, до лечения (n=65)	Менее 22 (n=15; 23)	10 (67)	9 (14)	9 (60)
	23—100 (n=12; 19)	6 (50)	6 (50)	4 (33)
	Более 100 (n=38; 59)	7 (18)	7 (18)	7 (18)
	Всего 65 (100)	22 (34)	22 (34)	20 (31)

Примечание. В скобках: в группе ферритина указан процент от числа больных в данной группе; в остальных колонках — процент от числа больных в группе ферритина.

Таблица 5. Адекватность уровня ЭПО степени анемии в различных группах больных с АХЗ

ЭПО	До ХТ	1—3 курса ХТ	Более 5 курсов ХТ	Всего
Адекватный степени анемии	22 (34)	16 (20)	3 (4)	41 (18)
Неадекватный степени анемии	43	65	77	185 (82)
Всего	65 (100)	81 (100)	80 (100)	226 (100)

Примечание. В скобках указан процент от числа больных в данной группе.

ной микро/нормоцитарной (см. табл. 3) анемии (183 наблюдения) снижение RET-HE в клиническом анализе крови в 73 (40%) случаях должно настораживать в отношении ДЖ в организме. При нормоцитарной нормохромной анемии RET-HE оказалось сниженным только у 9 (5,6%) больных. В тех случаях, когда при высоком содержании ФР отмечались низкие показатели RET-HE, наблюдения можно было расценить как функциональный ДЖ на фоне АХЗ. У больных, поступивших на хирургическое лечение, RET-HE снижен (см. табл. 4) при высоких уровнях ФР (более 100 нг/мл) в 3 (7%) исследованиях из 41, у поступивших до лечения на ХТ — в 7 (18%) из 38.

При анализе всей группы онкологических больных 292 отнесены к группе с АХЗ, из них 108 (37%) с функциональным ДЖ.

Содержание ЭПО в крови у больных с ДЖ составило $140 \pm 25,6$ мед/мл. Не выявлено статистически значимых различий по содержанию ЭПО у больных с низким уровнем ФР (менее 22 нг/мл) и больных с уровнем ФР 23—100 нг/мл (ЭПО — $103,0 \pm 48,3$ и $165,7 \pm 71,7$ мед/мл соответственно).

Больных, поступивших на ХТ, разделили на 3 группы: 65 не получавшие ХТ, 81 после 1—3 курсов ХТ и 80 после 6—8 курсов. До начала ХТ анемия лишь у одного больного оказалась выраженной (78 г/л), у остальных 64 — легкая. В среднем по группе уровень HGB составил $107,9 \pm 1,7$ г/л. Во 2-й группе преобладали больные с анемией легкой степени — 69 человек, у 9 анемия была выраженной (III степень) и у 3 тяжелой (IV степень). Уровень HGB в среднем по группе составил $95,3 \pm 1,8$ г/л, что статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у больных до начала ХТ. В 3-й группе преобладали больные с умеренной и выраженной анемией (n=47). У 1 больного анемия отнесена к тяжелой (62 г/л). Уровень HGB в этой группе составил $90,5 \pm 1,8$ г/л,

что статистически значимо отличается от такового в 1-й группе до лечения ($p < 0,001$).

Содержание ФР у большинства больных оказалось высоким: в 1-й группе $320,0 \pm 132,7$ нг/мл, во 2-й $360,0 \pm 1045,9$ нг/мл, в 3-й $655,0 \pm 172,6$ нг/мл. Таким образом, прослеживается тенденция к увеличению содержания ФР после ХТ.

Уровень рТФР был низким, статистически значимо не различался по группам и составил в 1-й группе $1,26 \pm 0,23$ мкг/мл, во 2-й $1,24 \pm 0,12$ мкг/мл и в 3-й $1,0 \pm 0,14$ мкг/мл.

В 1-й группе больных, не получавших ХТ, преобладали больные с легкой степенью анемии, уровень ЭПО был адекватным степени анемии у 22 (34%), у остальных 43 он оказался сниженным (7—45 мед/мл). Во 2-й группе он был адекватным степени анемии у 16 (20%) больных и в 3-й группе лишь у 3 (4%) его можно расценить как адекватный (табл. 5). Таким образом, под влиянием ХТ статистически значимо ($p < 0,002$, критерий χ^2) увеличивается число больных с уровнем ЭПО, неадекватным степени анемии.

У 56 гематологических больных проведено исследование всех представленных ранее показателей периферической крови.

Больные ЛХ и НХЛ, не получавшие ранее лечения, имели дополнительные неблагоприятные прогностические факторы, такие как большая масса опухоли и агрессивное течение заболевания. Среди этой группы из 32 больных у 19 (59,4%), 3 из которых были без АС, выявлена гипохромия эритроцитов. Поскольку для ЖДА характерны гипохромия и микроцитоз эритроцитов, у этих больных можно предположить истинный ДЖ. Одним из показателей наличия или отсутствия железодефицитного состояния в клиническом анализе крови может служить RET-HE. У 3 больных без АС он находился в пределах

нормы (более 28 пг) с колебаниями от 30,1 до 38 пг (медиана 30,7 пг). У больных с АС и гипохромией эритроцитов RET-HE был снижен у 14 (87,5%) из 16, а по всей группе — у 19 (59,4%).

У 24 (83%) из 29 больных с АС ФР превышал 100 нг/мл (132—1590 нг/мл), уровень рТФР в находился в пределах нормы (0,78—,5 мкг/мл) или был снижен (0,43—0,78 мкг/мл). Лишь у 1 больного содержание ФР оказалось низким (18,2 нг/мл), а уровень рТФР повышен (4 мкг/мл), что соответствовало диагнозу ЖДА. Микроцитоз и гипохромия эритроцитов на фоне высокого содержания ФР и низких показателей RET-HE можно расценить как выраженный функциональный ДЖ у больных на фоне АХЗ.

У 18 (62%) из 29 больных ЭПО оказался неадекватным степени анемии и колебался от 2,3 до 45 мед/мл (17,1±3,8 мед/мл, медиана 11,5 мед/мл).

У больных с МДС и рефрактерной анемией отмечался макроцитоз эритроцитов. В мазках крови выявлялись гипосегментированные, гипогранулярные нейтрофилы и встречались крупные, большого объема тромбоциты, что дало основание для заключения: макроцитарная гиперхромная анемия, нельзя исключить МДС. В группе больных с МДС и ОЛ выявлены очень высокие уровни ФР (1700—2300 нг/мл) и относительно низкие рТФР (0,1—1,1 мкг/мл).

Таким образом, следует отметить, что у больных с злокачественными новообразованиями и АС статистически значимо чаще встречается АХЗ (85%) по сравнению с истинной ЖДА. Последняя отмечается чаще при злокачественных опухолях ЖКТ. В ряде исследований [13] показано, что истинный ДЖ характерен для колоректального рака. Это можно объяснить хронической кровопотерей у больных с новообразованиями ЖКТ.

Анализируя показатели крови, следует обращать внимание не только на концентрацию HGB, но и на MCV, MCH и такой показатель, как RET-HE. При гипохромной (MCH <27 пг) микро/нормоцитарной (MCV <80 фл) анемии снижение RET-HE в клиническом анализе крови должно настораживать в отношении ДЖ в организме [14, 15]. Хотя при нормоцитарной нормохромной анемии содержание RET-HE было снижено только у 9 (5,6%) больных, невозможно считать, что при нормохромной нормоцитарной анемии не может быть истинного ДЖ, тем более не представляется возможным делать вывод только на основании показателей гемограммы об истинном и функциональном ДЖ.

В дифференциальной диагностике истинного и перераспределительного ДЖ используют определение ФР —

белка, связывающего железо и являющегося показателем его запасов в организме, а также показатель рТФР. Являясь острофазным белком, ФР подвержен влиянию хронических болезней, что может привести к получению неоднозначных результатов при анализе данных при АХЗ [16]. Комбинация определения сывороточного ФР и рТФР позволяет отличить состояние с наличием или отсутствием запасов железа в организме. Низкий уровень ФР и рТФР больше соответствует функциональному ДЖ при АХЗ. По нашим данным, из 74 больных с низким содержанием ФР высокие уровни рТФР выявлены у 52, что соответствует ЖДА. У остальных 22 больных с низким уровнем ФР и низким уровнем рТФР состояние можно рассматривать как функциональный ДЖ.

Обычно у больных с АХЗ при сопутствующем ДЖ уровень ФР снижается, но не бывает таким низким, как при ЖДА. Поскольку для АХЗ характерно высокое содержание ФР в крови, снижение его до 100 нг/мл можно считать границей для установления наличия или отсутствия депонированного железа. Об отсутствии ДЖ свидетельствует его уровень более 100—150 нг/мл. Уровень ФР менее 100 нг/мл при АХЗ обуславливает необходимость коррекции препаратами железа [17].

Большое значение для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ имеет определение уровня ЭПО в сыворотке крови. Исследование ЭПО целесообразно проводить при концентрации HGB менее 100 г/л, поскольку при более высоком уровне HGB содержание ЭПО, как правило, остается в пределах нормы [18]. Для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА наибольшее значение имеет не абсолютная величина ЭПО в сыворотке, а адекватность продукции ЭПО степени анемии. Неадекватно низкая продукция ЭПО степени анемии — характерная черта АХЗ. В случае умеренной и выраженной ЖДА продукция ЭПО считается адекватной при уровне более 150 мЕ/мл. По нашим данным, уровень ЭПО не соответствовал степени при АХЗ у 185 (82%) из 226 больных. В то же время при ЖДА из 29 больных уровень ЭПО был адекватен степени анемии у 26 (90%).

Заключение

Таким образом, для правильной оценки наличия или отсутствия железодефицитного состояния организма при АС необходимо исследовать все показатели клинического анализа крови (MCV, MCH, RET-HE) и при гипохромной микроцитарной анемии обязательно включать в исследование определение ФР, рТФР и ЭПО.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Беленький Д.А., Галушко Е.А. Анемия у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2012;84(2):64–68.
- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91:2214–2221. doi:10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::aid-cnrcr1251>3.3.co;2-g.
- Козинец Г.И. *Физиологические системы организма человека, основные показатели*. М.: Триада-Х; 2000.
- Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. *Лабораторно-клиническая диагностика анемий*. М.: МИА; 2004.
- Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Алгоритм современной лабораторной диагностики анемического синдрома у онкологических больных. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2012;7:19–24.
- Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2008;83(4):307–310.

- doi:10.1002/ajh.21090.
7. Гороховская Г.Н., Петина М.М. Анемия при злокачественных новообразованиях: принципы терапии. *Современная онкология*. 2011;13(2):17-21.
 8. Птушкин В.В. Анемия и дефицит железа у онкологических больных. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(1):91-96.
 9. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Возможности современного автоматизированного клинического анализа крови в дифференциальной диагностике истинного и перераспределительного (функционального) дефицита железа при анемическом синдроме онкологических больных. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2014;5:21-25.
 10. Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева Н.В. и др. Регуляция метаболизма железа. *Педиатрия*. 2006;6:94-98.
 11. Testa U. Recent developments in the understanding of iron metabolism. *J Hematol*. 2002;3(2):63-89.
doi:10.1038/sj.thj.6200163.
 12. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Особенности метаболизма железа у онкологических больных. *Технология живых систем*. 2013;10(5):3-12.
 13. Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2005;7(4):398-402.
doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00789x.
 14. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Hematol*. 2006;28(5):303-308.
doi:10.1111/j.1365-2257.2006.00812x.
 15. Peerschke EL, Pessin MS, Masiak P. Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-He) to evaluate anemia in patients with cancer. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(4):506-512.
doi:10.1309/ajcpvz5b0byjgn.
 16. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hemat*. 2005;11(1):14-23.
doi:10.1532/lh96.04049.
 17. Lewis SM, Bain B, Bates I. *Практическая и лабораторная гематология*. Пер. с англ. Румянцев А.Г., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
doi:10.1016/b978-0-7020-3408-4.00027-8.
 18. Павлов А.Д., Моршакоева Е.Ф., Румянцев А.Г. *Эритропоэз. Эритропоэтин. Железо*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

Поступила 28.05.2015