

И.И. Гончарик¹, Т.В. Малая²

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
УЗ «6-я городская клиническая больница г. Минска»²

I.I. Gonczarik, T.V. Malaya
ANEMIA OF CHRONIC DISEASE

Анемия хронических заболеваний (АХЗ, хроническая анемия, анемия воспаления) часто сопровождается хронические инфекционные (туберкулез, остеомиелит, инфекционный эндокардит и др.), ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты), неинфекционные воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования, хроническую почечную недостаточность.

Среди всех госпитализированных больных с анемией по распространенности АХЗ занимает второе место после железодефицитной анемии. Примерно в 70% случаев АХЗ носит нормохромный нормоцитарный характер, остальные 30 % обычно гипохромные и микроцитарные. АХЗ почти постоянно сопровождается нарушениями метаболизма железа: гипоферремией, некоторым снижением трансферрина в крови и повышением ферритина как в крови, так и в органах и тканях.

Классификация. Среди анемий, сопровождающих хронические заболевания, принято выделять несколько групп, имеющих некоторые особенности течения (4).

1. Анемия при хронических воспалительных болезнях:
 - инфекции;
 - болезни соединительной ткани;
 - злокачественные новообразования.
2. Анемии при почечной недостаточности.
3. Анемии при эндокринных болезнях.
4. Анемии при болезнях печени.

Этиология и патогенез. Выделяют пять патофизиологических механизмов развития АХЗ:

- влияние провоспалительных цитокинов;
- воздействие гепсидина;
- низкая продукция эритропоэтина;
- ингибция эритропоэза;
- укорочение продолжительности жизни эритроцитов (1, 2, 7).

Активация иммунной системы при воспалительных, инфекционных и некоторых онкологических заболеваниях антигенными факторами индуцирует синтез провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерферонов (ИФ- γ). ИЛ-6 является основным фактором развития анемии при многих опухолях, включая миелому, лимфомы, рак молочной железы, рак легких. ИЛ-6 обладает прямым супрессирующим действием на продукцию эритропоэтина в клетках почек и печени. У пациентов АХЗ отмечается неадекватно низкая продукция эритропоэтина (1). Доказано прямое супрессирующее воздействие ИЛ-6 на пролиферацию эритроидных клеток костного мозга (1, 2, 7). Повышенный гемолиз эритроцитов при АХЗ связывают с действием ИЛ-1 и ФНО- α . Разрушение их происходит путем внесосудистой секвестрации органами активированной ретикулоэндотелиальной системы.

В настоящее время установлено, что ИЛ-6 является основным индуктором синтеза гепсидина в печени, секреция которого значительно повышается независимо от состояния эритропоэтической активности костного мозга и изменений в обмене железа. Гепсидин является негативным регулятором как высвобождения железа из макрофагов, так и всасывания железа в тонкой кишке. Результатом действия гепсидина является блокада железа в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, гепатоцитах и энтероцитах, нарушение передачи железа трансферрину и быстрое развитие гипоферремии. Следовательно, проблема хронического воспаления – это сверхпродукция гепсидина, который нарушает нормальный метаболизм железа, что в конечном итоге приводит к развитию анемии.

Добавление в культуру эритроидных предшественников таких цитокинов, как ИФ- γ , ФНО- α , приводит к развитию апоптоза. Другими словами, нормальные клетки, являясь частью иммунологического ответа на опухоль, опосредованно участвуют в развитии анемии, способствуя укорочению продолжительности жизни циркулирующих эритроцитов (2).

Изменение метаболизма железа при АХЗ характеризуется перераспределительным дефицитом железа: снижение сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, трансферрина и повышение содержания сывороточного ферритина. Ферритин относится к острофазным белкам, поэтому повышенный уровень сывороточного ферритина при АХЗ может отражать не только запас железа в организме, но и явиться проявлением острофазного ответа, что ограничивает его использование в качестве показателя определения запасов железа. В большинстве случаев АХЗ повышены и другие белки острой фазы.

Таким образом, патогенез АХЗ достаточно сложный, в котором участвуют различные механизмы, ведущими из которых являются воздействие гепсидина и провоспалительных цитокинов (1, 2).

Клиническая картина.

Анемия при хронических воспалительных процессах редко приводит к выраженной клинической симптоматике, умеренно выражена и хорошо переносится больными. Часто именно анемия является первым признаком хронического процесса. В связи с этим важно не только обнаружить анемию, но и определить ее причину.

Заболевания, при которых возникают анемии при хронических воспалительных болезнях: инфекционный эндокардит, остеомиелит, абсцесс легкого, туберкулез, пиелонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты, в том числе височный артериит, сакроилеит, болезнь Крона, травматические повреждения тканей (переломы), злокачественные процессы (рак

легкого, желудка, молочной железы, кишечника), лимфогранулематоз, различные солидные опухоли (1, 2, 7).

Присоединение желудочно-кишечного кровотечения может привести к развитию железодефицитной анемии. Анемия у раковых больных прогрессирует, если опухолевые клетки инвазируют костный мозг (миелофтиз). Раковые больные часто бывают истощены, поэтому у них может присоединиться дефицит фолатов.

Уровень сывороточного железа при воспалительных процессах обычно снижается, а уровень ферритина повышается, как и других острофазовых белков, развивающаяся диспротеинемия ответственна за увеличение скорости оседания эритроцитов, что так часто определяется при воспалительных процессах.

Анемия при хронических воспалительных болезнях не устраняется при лечении препаратами железа, фолиевой кислотой или витамином В12. Она редко бывает тяжелой, потребность в гемотрансфузиях возникает нечасто. Усилия при лечении направлены на основное заболевание. Если же анемия более выражена, чем можно было бы ожидать, необходимо помнить и о других факторах ее развития. Разумно провести пробное лечение пациента препаратами железа, контролируя уровень гемоглобина, однако это лечение не должно быть длительным во избежание развития гемосидероза.

В настоящее время для лечения АХЗ успешно используются препараты эритропоэтина. Наиболее часто применяются следующие эритропоэтины: эпрекс, эпокрин, рекормон, веро-эпоэтин. Разовая доза составляет от 4 до 10 млн МЕ, вводятся 3 раза в неделю, подкожно. Существует препарат эритропоэтина пролонгированного действия – аранесп – вводится подкожно 1 раз в 3 недели. Курс лечения препаратами эритропоэтина не менее 6 недель. Коррекция дозы зависит от уровня гемоглобина и числа эритроцитов (3).

Анемия при хронической почечной недостаточности соответствует степени азотемии. Этиология почечной недостаточности мало влияет на выраженность анемии. Анемия может протекать очень тяжело и уровень гемоглобина может снизиться до 40 г/л. Уменьшение количества циркулирующих эритроцитов связано с уменьшением их продукции в костном мозге вследствие снижения почками секреции достаточного количества эритропоэтина.

Эритропоэтин – гликопротеин с молекулярной массой 40-60 кДа, продуцируется интерстициальными клетками коры почек. Образовавшийся эритропоэтин не накапливается в клетках, а сразу секретируется в кровь. Неотличающийся по строению и биологической активности эритропоэтин секретируется также гепатоцитами, интерстициальными клетками печени, макрофагами, однако суммарная доля этих внепочечных источников эритропоэтина в норме не превышает 10-15 % общей продукции.

Таким образом, недостаточная продукция эритропоэтина в почках является главным фактором развития нефрогенной анемии. Провоспалительные цитокины и ФНО-α наиболее интенсивно угнетают синтез эритропоэтина у больных с патологией почек.

Возможен также дефицит фолиевой кислоты, обусловленной недостаточностью питания или выведением этого витамина в процессе диализа. Лечение проводится препаратами эритропоэтина и фолиевой кислотой (1, 3).

Анемия при эндокринных болезнях может сопровождать эндокринную недостаточность, в том числе гипотиреоз, болезнь Аддисона, гипогонадизм и пангипопитуаризм. Поскольку наряду с уменьшением числа эритроцитов в крови уменьшается и объем плазмы, анемия при микседеме и болезни Аддисона может и не выявляться. При заместительном лечении гормонами объем плазмы быстро восстанавливается и концентрация гемоглобина может уменьшаться до 80% от уровня, определяемого до лечения. По мере продолжения лечения число эритроцитов в крови нормализуется. Проводится адекватная заместительная терапия (4).

Анемия при хронических болезнях печени бывает легкой или умеренной степени. При алкогольных циррозах печени на развитие анемии влияют многие факторы. Алкоголь непосредственно подавляет эритропоэз. При исследовании костного мозга часто определяют вакуолизацию цитоплазмы клеток-предшественниц эритро- и миелопоэза. Более того, обнаруживаются кольцевидные сидеробласты, особенно у больных с недостаточностью питания. В организм этих пациентов часто поступает недостаточное количество алиментарной фолиевой кислоты, у них нарушается и утилизация фолатов с развитием мегалобластной макроцитарной анемии. Макроцитоз наблюдается у 85 % лиц, страдающих алкоголизмом. Он обратим, и после прекращения злоупотребления алкоголем по мере замены старой популяции эритроцитов новыми клетками (в среднем через 100 дней) MCV возвращается к норме. В костном мозге – мегалобластоидные изменения эритрокариоцитов, что является следствием прямого токсического действия алкоголя на костный мозг и дефицита фолатов. Наиболее частым признаком при алкогольнозависимой анемии является наличие вакуолей в проэритробластах, в то время как на более поздних стадиях эритроидной дифференцировки вакуоли не обнаруживают, что является диагностическим признаком алкогольного повреждения костного мозга (2).

Кроме того, анемия у этих больных обуславливается желудочным и дуоденальным кровотечениями, а также кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода. Риск желудочно-кишечных кровотечений повышается при тромбоцитопении или недостаточности плазменных факторов свертывания крови.

При алкогольном циррозе печени иногда развивается тяжелая гемолитическая анемия, при которой в мазке крови появляются ригидные эритроциты с неровным краем – акантоциты или шпоровидные клетки.

При болезнях печени в первую очередь проводят лечение основного заболевания, от эффективности которого в большинстве случаев зависит успех лечения анемии. Хороший эффект оказывает применение фолиевой кислоты в течение длительного времени.

Таким образом, анемия хронических заболеваний сопровождается длительно текущими опухолевыми, инфекционно-воспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Патогенез ее сложен, его основные составляющие – нарушение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (гепсидин, ФНО, интерлейкины), нарушения в метаболизме железа. Лечение проводится препаратами железа непродолжительным

☆ Краткие сообщения

курсом и длительным приемом фолиевой кислоты. При недостаточной их эффективности и при нефрогенной анемии применяют препараты эритропоэтина.

Литература

1. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика анемий/В.В. Долгов, С.А. Луговская, Т.В. Морозова, М.Е. Почтарь//М. – Тверь, «Триада». 2009. – 148 с.
2. Луговская, С.А. Гематология пожилого возраста/С.А. Луговская, Г.И. Козинец//М. – Тверь, «Триада». 2010. – 194 с.
3. Рукавицин, О.А. Гематология. Атлас-справочник/О.А. Рукавицин,

С.В. Скворцов, М.Н. Зенина//СПб.: Детство-пресс. 2009 – 256 с.

4. Фомина, И.Г. Внутренние болезни: Учебник/И.Г. Фомина//М.: «Медицина». 2008. – 720 с.

5. Fleming, M.D. The Regulation of Hepcidin and Its Effects on Systemic and Cellular Iron Metabolism/M.D. Fleming//Hematology. 2008. – P. 151-158.

6. Hugman, A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis/A.Hugman//Clin.Lab.Haem. 2006. – V. 28. –P 75-83/

7. Weiss, G. Anemia of Chronic Disease/G. Weiss, L.T. Goodnough//N. Engl.J.Med. 2005. – V. 352. – P.1011-1023.

Поступила 28.01.2013 г.