

Значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в диагностике железодефицитных состояний у молодых мужчин

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ,
432 Главный военный клинический медицинский центр,
72 Гвардейский ОУЦ ВС Республики Беларусь

В настоящее время хорошо известно, что железо является важнейшим биометаллом, необходимым для нормального функционирования многих биологических систем человеческого организма, прежде всего из-за его активного участия в тканевом дыхании. Проблема железодефицитных состояний давно привлекает внимание исследователей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 30% (около 2 млрд. чел.) населения земного шара страдает анемией. Из них на долю железодефицитных анемий (ЖДА) приходится около 90%. Причем ЖДА страдают в основном дети первых лет жизни, беременные женщины, пожилые люди. Распространенность ЖДА в развивающихся странах в несколько раз выше, чем в развитых. Согласно рекомендациям ВОЗ анемия может представлять существенную проблему для здравоохранения (табл. 1) [1,2,3].

Таблица 1

Распространенность анемии как значимой проблемы здравоохранения

Значимость анемии для здравоохранения	Распространенность анемии в популяции, %
Высокая	более 40
Средняя	20 – 39,9
Низкая	5 – 19,9
Приемлемая	менее 4,9

В Республике Беларусь официальной статистики по распространенности ЖДА не ведется. Согласно данным статистического сборника Министерства здравоохранения РБ «Здравоохранение Беларуси» заболеваемость болезнями крови и кроветворных органов за период 2006 – 2008 гг. составляет 560,1-574,0 случаев на 100 000 населения, что позволяет предположить значительную распространенность ЖДА в РБ. По данным разных исследований установлено, что в Республике Беларусь ЖДА страдает каждый 4 ребенок первого года жизни, каждая 6 девочка-подросток, каждая третья беременная женщина. Каждое второе обращение в гематологический кабинет Минского городского диагностического центра связано с анемией [2,9,10].

По опыту работы 432 ГВКМЦ среди молодых мужчин ЖДА не является редкостью. Однако распространенность ЖДА среди молодых мужчин практически не изучалась. В доступной литературе данные о встречаемости железодефицитных состояний среди молодых лиц представлены крайне ограниченно. Так, среди

студентов высших учебных заведений г. Москвы (РФ) ЖДА встречалась в 10,6% девушек и 3,06% юношей [8].

В настоящее время установлены четкие критерии анемии: снижение гемоглобина в анализе периферической крови менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин. Однако развитию анемии предшествует скрытое появление железодефицитного состояния, которое часто остается не диагностированным. Стадии формирования дефицита железа представлены на рис. 1. С целью оценки фондов содержания железа применяют различные методы (табл. 2).

Эксперты ВОЗ считают, что лучшей комбинацией тестов для оценки запасов железа в организме и выявления ЖДС является:

1. гемоглобин;
2. сывороточный ферритин;
3. сывороточные рецепторы к трансферрину;
4. количество сидеробластов в пунктате красного костного мозга



Рис. 1 Стадии формирования дефицита железа.

Методы оценки содержания железа в организме

Фонды содержания железа	Методы исследования
Эритрон (красный росток костного мозга)	1. показатели красной крови: - гемоглобин, эритроциты; - средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), показатель варибельности объема эритроцитов (RDW-CV%); 2. изменение формы эритроцитов; 3. эритроцитарный протопорфирин; 4. Количество сидеробластов в пунктате красного костного мозга – «золотой стандарт» оценки запасов железа.
Транспортный фонд железа	1. сывороточное железо; 2. общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС); 3. процент насыщения трансферрина.
Железо депо	1. сывороточный ферритин; 2. сывороточные рецепторы к трансферрину; 3. десфераловый тест (оценка выведения железа с мочой за сутки);
Тканевое железо	1. сидеропенический синдром

Установить распространенность железодефицитных состояний довольно сложно, так как методы достоверной оценки запасов железа в организме либо инвазивны (пункция костного мозга с окраской пунктата на сидеробласты) и не могут быть рекомендованы без достаточных показаний, либо мало доступны большинству лабораторий (определение концентрации рецепторов к трансферрину в крови), либо трактуются неоднозначно при наличии системной воспалительной реакции (уровень сывороточного ферритина). В таких ситуациях оценка общепринятых показателей транспортного фонда железа (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, процент насыщения трансферрина) является основным методом в диагностике ЛДЖ.

Цель нашего исследования: установить распространенность железодефицитных состояний (ЖДС) у мужчин молодого возраста.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность ЖДА среди молодых мужчин;
2. Оценить распространенность прелатентного и латентного дефицита железа;
3. Оценить диагностическую значимость показателей красной крови и биохимии в диагностике ЖДС;
4. Разработать диагностический алгоритм диагностики ЖДС.

Материалы и методы:

Объектом исследования явились 118 курсантов и слушателей военно-медицинского факультета в возрасте от 17 до 26 лет, признанные годными к прохождению воинской службы в Вооруженных силах.

У лиц обследуемой группы были изучены показатели красной крови (гемоглобин – Hb, г/л; гематокрит – Ht, %; эритроциты – Eг, ; среднее содержание гемоглобина в $\times 10^9$ /л; средний объем эритроцита – MCV, эритроците – MCH, пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците – MCHC, г/л; широта распределения эритроцитов по объему – RDW-CV, %; стандартное отклонение), показатели транспорта и объема эритроцитов от среднего – RDW-SD, депонирования железа (сывороточное железо - СЖ, ммоль/л; общая железосвязывающая способность сыворотки - ОЖСС, моль/л; насыщение железом трансферрина – НТ, %; сывороточный ферритин – СФ, мкг/л).

С целью выявления возможного влияния на изучаемые показатели других состояний оценивались уровень лейкоцитов, лейкоцитарная формула крови, СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), общий белок, альбумин, ферменты печени, мочевины, билирубин. При необходимости выполнялись другие обследования (ФГДС, УЗИ органов брюшной полости).

Наиболее точным методом оценки запасов железа в организме считается окраска на сидеробласты пунктата костного мозга. По понятным причинам у молодых людей этот метод не применялся. Именно поэтому в дальнейшем для оценки железодефицитного состояния мы воспользовались методикой, и предложенной Ioannou G.N., Spector J. et al. в модификации Killip S., Bennett J.M. et al., основанной на оценке уровня СФ с целью избежать пункции костного мозга [4,6].

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программ Statistica 6.0, Biostat. Критерием значимости полученных результатов считался коэффициент достоверности $p < 0,05$. Дополнительно рассчитывался критерий чувствительности Ψ , свидетельствующий о правомерности переноса полученных в выборке данных на общую популяцию. Уровень Ψ считался достаточным при превышении 0,8.

Результаты и их обсуждение.

При анализе показателей феррокинетики и красной крови в исследуемой группе установлены определенные связи (табл. 3).

Взаимосвязь показателей красной крови и обмена железа

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	p	Ψ (чувствительность коэффициента корреляции)
СЖ \leftrightarrow НТ	0,92	< 0,001	1,0
НТ \leftrightarrow ОЖСС	- 0,35	< 0,001	0,96
СЖ \leftrightarrow ОЖСС	- 0,001	> 0,05	0,03
СЖ \leftrightarrow МСНС	0,28	< 0,01	0,831
НТ \leftrightarrow МСНС	0,36	< 0,001	0,97
Нб \leftrightarrow Ер	0,62	< 0,001	1,0
Нб \leftrightarrow МСН	0,48	< 0,001	1,0
Нб \leftrightarrow МСНС	0,53	< 0,001	1,0
Ер \leftrightarrow МСV	- 0,5	< 0,001	1,0
МСV \leftrightarrow МСН	0,67	< 0,001	1,0
МСV \leftrightarrow RDW-SD	0,67	< 0,001	1,0

Отмечена сильная взаимосвязь между СЖ и НТ ($\rho = 0,92$), умеренная взаимосвязь между НТ и ОЖСС ($\rho = -0,35$). Между СЖ и ОЖСС взаимосвязи не выявлено. Выявлены умеренные взаимосвязи между показателями красной крови (прежде всего между Нб и МСН ($\rho = 0,48$), Нб и МСНС ($\rho = 0,53$), а также между содержанием СЖ и МСНС ($\rho = 0,28$). Корреляционных связей СФ с показателями красной крови или транспортного фонда железа не выявлено, что вполне объяснимо с точки зрения стадийности развития железодефицитного состояния в организме человека (прелатентный дефицит железа – пре ЛДЖ, латентный дефицит железа – ЛДЖ, железодефицитная анемия – ЖДА) [2]. Поэтому при комплексной оценке показателей транспортного фонда железа необходимо учитывать парные изменения СЖ и НТ, а затем ОЖСС. В случае изменения всех трех показателей содержания железа (снижение сывороточного железа ниже 13 мкмоль/л; повышение ОЖСС более 70 мкмоль/л; снижение процента насыщения трансферрина менее 16%; WHO, 2001) устанавливается ЛДЖ. Но с учетом определенной вариабельности оцениваемых параметров в практике довольно часто встречается ситуация, когда изменения касаются одного или двух показателей, что вызывает затруднения в их клинической трактовке. С учетом полученных взаимосвязей (табл. 3) мы предлагаем подход к клинической оценке показателей транспортного фонда железа (ТФЖ). Алгоритм оценки выглядит следующим образом:

[снижение СЖ менее 13 мкмоль/л + снижение НТ менее 16%] \pm повышение ОЖСС более 70 мкмоль/л.

Среди обследованных лиц выявлено 4 чел. (3,4%) с гемоглобином менее 130 г/л, свидетельствующем о наличии анемии, а также 8 (6,8%) человек с признаками воспалительной реакции (СРБ более 6 мг/л или превышением ферритина более 300

мкг/л). Эти лица были исключены из выборки, поэтому далее анализируемая группа составила 106 чел. Из выборки в 106 чел. выделено 6 человек, у которых были изменены все три параметра транспортного фонда. Они были отнесены к группе с ЛДЖ. Также были выделены 37 человек с нормальными показателями ТФЖ. Остальные 63 человека имели разнонаправленные изменения показателей ТФЖ, не позволяющие с уверенностью отнести их к той или иной группе. Применение дискриминантного анализа к выборке из лиц с ЛДЖ и нормальными показателями ТФЖ позволило получить две формулы для расчета интегрального показателя вероятности наличия или отсутствия ЛДЖ. Решение принимается по большему из двух расчетных интегральных показателей:

1. Формула оценки вероятности ЛДЖ:

$$X = (8,8 \times \text{ОЖСС (мкмоль/л)}) + (13,9 \times \text{НТ (\%)}) - (23,3 \times \text{СЖ (мкмоль/л)}) - 294,8$$

2. Формула оценки вероятности нормального содержания железа транспортного фонда:

$$Y = (7,9 \times \text{ОЖСС (мкмоль/л)}) + (12,6 \times \text{НТ (\%)}) - (20,7 \times \text{СЖ (мкмоль/л)}) - 243,3$$

С учетом приведенного алгоритма и применения указанных формул из группы 63 человек еще 14 лиц были отнесены к группе с ЛДЖ. Таким образом, число курсантов с ЛДЖ составило 20 чел. (16,9%).

Результаты сравнения показателей красной крови в исследуемых группах представлены в табл. 4.

**Показатели красной крови у лиц с различным содержанием
железа в транспортном фонде**

Показатели	Группа со сниженными показателями ТФЖ (N = 20)		Группа с нормальными показателями ТФЖ (N = 86)		P
	Медиана	25% - 75% процентили	Медиана	25% - 75% процентили	
СЖ, ммоль/л	9	8,6 – 10,3	18,5	15,5 – 22,1	< 0,001
ОЖСС, ммоль/л	70,9	62,6 – 73,4	64,5	57,7 – 68,9	<0,05
НТ, %	14,1	12,2 – 14,8	29,1	24,6 – 35,5	< 0,001
Нб, г/л	145	139 – 151	151	146 – 161	> 0,05
Er ×10 ⁹ /л	5,1	4,9 – 5,3	5,2	5 – 5,5	> 0,05
Нт, %	42,4	41,7 – 44,7	43	41,3 – 45,1	> 0,05
MCV, fl	83,8	79,9 – 86	82,5	80,5-84,5	> 0,05
MCH, pg	28,2	26,3 – 29,6	29,3	28,2 – 30	> 0,05
MCHC, г/л	344	325 – 347	356	346,8 – 361	< 0,001
RDW-CV, %	13,8	13,4 – 14,1	13,4	13,2 – 13,8	<0,05
RDW-SD, fl	43,1	41,2 - 44	42,5	40,5 – 43,9	> 0,05
СФ, мкг/л	65	36 - 79	58	40 - 117	> 0,05

Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели красной крови, находясь в пределах общепринятой нормы, у лиц со сниженным железом транспортного фонда достоверно снижаются относительно лиц с нормальными показателями транспорта железа. Самыми чувствительными к обеднению транспортного фонда железа в нашем исследовании оказались широта распределения эритроцитов по объему – RDW-CV, % ($p < 0,05$; $\Psi = 0,62$) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците – MCHC ($p < 0,001$; $\Psi = 0,94$). Полученные данные позволяют считать, что показатели, отражающие ТФЖ, при комплексной их оценке, сохраняют важное клиническое значение.

В нашем исследовании СФ менее 20 мкг/л (рекомендованный многими исследователями для выявления снижения запасов депо железа [3,5,7]) был выявлен лишь у 4 чел. (3,4%). При этом только у одного из них (0,8%) были установлены снижение СЖ, НТ и повышение ОЖСС (стадия латентного дефицита железа). У остальных трех пациентов изменений указанных показателей не выявлено (стадия прелатентного дефицита железа). Ни у одного пациента из четырех не было установлено изменения показателей красной крови, характерных для железодефицита.

В противоположность этому у всех 4 пациентов со снижением Нб менее 130 г/л было установлено снижение показателей ТФЖ и показателей красной крови (MCV,

МСН, МСНС), что характерно для дефицита железа. Однако СФ оставался более 20 мкг/л. Обследование этих лиц позволило предположить определенное влияние воспалительной реакции уровень СФ лишь у двух из них (1,7%). У оставшихся двух курсантов низкий гемоглобин и снижение содержания гемоглобина в эритроците, СЖ, НТ, повышение ОЖСС с повышением СФ более 20 мкг/л сохранялись в течение нескольких месяцев.

Таким образом, наши данные согласуются с мнением других исследователей, что для выявления прелатентных и латентных форм железодефицита уровень СФ менее 20 мкг/л, вероятно, не приемлем. Поэтому обращается внимание на необходимость пересмотра нижней границы нормы с целью верификации латентного дефицита железа. Уже показано, что вероятность диагностики ЛДЖ возрастает при снижении СФ менее 45 мкг/л. Результаты оценки состояния запасов железа в организме мужчин исследуемой группы по методике Ioannou G.N., Spector J. et al [4,6] приведены в табл. 5. Полученные данные еще раз подтверждают отсутствие четкой корреляции СФ с показателями ТФЖ.

Для оценки уровня нижней границы СФ нами разработан метод, предполагающий индивидуализированную. Современные данные свидетельствуют о том, что у мужчин запасы железа в организме составляют 50 мг/кг. При этом 15-25 % железа находятся в тканевых депо. 1 мкг/л СФ соответствует 8 мг запасов железа организма (Casiday R., Frey R., 2000). Исходя из приведенных данных логично предположить, что нижняя граница нормы СФ (мкг/л) равна $(50 \times m \text{ (кг)} \times 0,15) / 8$. оценку каждого пациента.

В ходе статистической обработки данных нами установлено, что если нижняя граница СФ (мкг/л) рассчитывается как $(\text{масса тела, кг}) / 2$, то чувствительность алгоритма, приведенного на рис. 2 по выявлению ЛДЖ составляет 85%, а специфичность – 78%. Таким образом, предполагается установить прелатентную стадию дефицита железа при снижении уровня СФ ниже расчетной границы. Латентная стадия дефицита железа устанавливается при сочетании снижения уровня СФ ниже 100 мкг/л со снижением уровня СЖ, НТ железом и/или повышении ОЖСС. С применением указанного подхода выявлено еще 19 чел. (16, 1%) с прелатентным дефицитом железа. Таким образом, общее число лиц с ЖДС (анемия, латентный и прелатентный дефицит железа) составило 43 чел. (36,4%).

Выводы:

1. ЖДС распространены среди мужчин молодого возраста в 36,4% случаев: ЖДА составляет 3,4% среди молодых лиц, ЛДЖ – 16,9%, прелДЖ – 16,1%.

2. Показатели красной крови могут помочь заподозрить железодефицит в ходе профилактического осмотра: снижение МСНС менее 344 г/л, повешение RDW-CV более 13,4%;

3. Показатели транспортного фонда железа информативны в диагностике железодефицитных состояний при условии их комплексной оценки;

4. Уровень сывороточного ферритина информативен в диагностике железодефицитных состояний при его значении менее индивидуально рассчитанного показателя.

Литература

<!--[if !supportLists]-->1. Протокол ведения больных: железодефицитная анемия / под ред. Р. А. Хальфина, П. А. Воробьева. 2004. 81 с.<!--[endif]-->

- <!--[if !supportLists]-->2. Смирнова, Л. А. Ферропротеины при лейкозах и анемиях (патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.29 / Л. А. Смирнова; Бел. акад. последипл. образования. Минск, 2005. 231 с.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->3. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control: a guide for programme managers / World Health Organization, 2001. 113 с.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->4. Killip, S. Iron Deficiency Anemia / S. Killip, J. Bennet, M. D. Chambers // American Family Physician. 2007. Vol. 75, № 5. P. 671–678.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->5. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly / G. H. Guyatt [et al.] // The American Journal of Medicine. 1990. [Vol. 88, № 3](#). P. 205–209.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->6. Prospective evaluation of a clinical guideline for the diagnosis and management of iron deficiency anemia / G. N. Ioannou [et al.] // American Journal Medicine. 2002. Vol. 113, № 4. P. 281–287.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->7. Diagnosis of Iron Deficiency Anemia in the Elderly by Transferrin Receptor–Ferritin Index / E. Rimon [et al.] // Archive Internal Medicine. 2002. Vol. 162. P. 445–449.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->8. Красильникова, М. В. Железодефицитные состояния у подростков. Частотные характеристики, структура и вторичная профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.29 / М. В. Красильникова; Федер. Науч.-клин. ц-р. дет. гемат. М., 2006. 24 с.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->9. Особенности железодефицитных состояний: железодефицитной анемии и латентного дефицита железа в современных экологических условиях крупного города / В. А. Кувшинников [и др.] // V съезд гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии». Минск, 2003. С. 85–87.<!--[endif]-->
- <!--[if !supportLists]-->10. Лакотко, Н. Н. Клинические проявления дефицита железа у женщин в период беременности / Н. Н. Лакотко // Медицинская панорама. 2007. № 5. С. 20–22.<!--[endif]-->

