

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЯХ У ДЕТЕЙ

© К.И. Пшеничная<sup>1</sup>, Ю.И. Жиленкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru – Ксения Ивановна Пшеничная

Статья принята к печати 03.02.2016

**Резюме.** В работе представлены показатели обмена железа в двух группах детей с гипохромными анемиями в возрасте от 7 месяцев до 16 лет, обследованных в детском диагностическом центре Санкт-Петербурга: 28 пациентов с железодефицитными анемиями (ЖДА) и 21 пациент с малой талассемией. У детей с ЖДА отмечены характерные изменения: снижение средних показателей железа сыворотки и ферритина и повышение общей железосвязывающей способности (ОЖСС) и растворимых рецепторов трансферрина (РТР). У детей с малой талассемией выявлены нормальные средние показатели железа сыворотки, ОЖСС и ферритина и небольшое повышение РТР. Но при анализе колебаний каждого из этих показателей у детей разных групп обнаружен более разнообразный спектр нарушений, что может быть связано с сочетанием у пациента малой талассемии и железодефицитного состояния, а также наличием сопутствующей патологии и проводимой недавно ферротерапии. Сделан вывод о необходимости комплексной оценки максимального числа биохимических показателей железистого обмена с учетом преморбидного фона и сопутствующей патологии.

**Ключевые слова:** микроэлементозы; талассемия; дефицит железа; детская гипохромная анемия.

## DIFFERENTIAL EVALUATION OF IRON METABOLISM IN CHILDREN WITH HYPOCHROMIC ANEMIA

© K.I. Pshenichnaya<sup>1</sup>, Yu.I. Zhilenkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. St. Petersburg

Contact Information: E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru – Ksenia I. Pshenichnaya

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 27-31

Accepted: 03.02.2016

**Abstract.** In the article are presented the indicators of iron metabolism in the two groups of children with hypochromic anemia in age from 7 months to 16 years who were examined in the Consultative and Diagnostic Center for Children of St. Petersburg: 28 patients with iron deficiency anemia and 21 patients with thalassemia minor. Characteristic changes are marked at children with IDA: reduced average iron and ferritin of serum and increasing the total iron binding capacity (TIBC) and soluble transferrin receptor (RTR). Children with thalassemia minor are characterized normal average serum iron, TIBC and ferritin, and a slight increase in RTR. But when we've analyzed the vibrations of each of these parameters in different groups of children, we founded a more diverse spectrum of disorders that may be associated with a combination thalassemia minor and iron deficiency, as well as the presence of comorbidities and conducted recently therapy by ferrum. Conclusion: it is necessary to evaluate the maximum number of biochemical parameters of iron metabolism, taking into account premorbid background and comorbidity.

**Keywords:** microelementoses; thalassemia; deficiency of iron; child hypochromic anemia.

В общей структуре гематологических заболеваний не онкогематологической природы у детей неизменно одно из главных мест принадлежит гипохромным анемиям. К этому предрасполагают,

как известно, анатомо-физиологические особенности растущего организма в целом и особенности обмена железа в частности. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении физиологии железистого

обмена, достаточно широкий спектр терапевтических и профилактических возможностей в отношении дефицита данного микроэлемента (именно дефицит железа занимает одно из ведущих мест среди микроэлементозов), его частота до настоящего времени неизменно составляют 17–20% среди населения земного шара [8, 14]. В структуре анемий детского возраста железодефицитные анемии (ЖДА) занимают по частоте первое место, составляя, по данным различных авторов, до 70–75% среди всех анемий [1, 7, 8].

Следует отметить, что частота гипохромных анемий в целом еще выше за счет пациентов с анемиями хронических больных (АХБ) и больных с талассемией. По данным ВОЗ, ежегодно в мире рождается около 300 тысяч детей с синдромами талассемии. Стремительно меняющаяся демографическая ситуация делает данную проблему актуальной не только в зоне так называемого «малярийного пояса» земного шара, но и в регионах, для которых встречаемость талассемии до недавнего времени была менее характерной: Северная Америка, Европа, в том числе Россия [11, 14].

На территории СНГ, как известно, распространенность талассемии высока в странах Азии, Кавказа и Закавказья. В Российской Федерации данный вид патологии с наибольшей частотой отмечен в Дагестане, Поволжье, преимущественно среди татар и башкир [3]. Среди русского населения частота гетерозиготного носительства гена бета-талассемии составляет 1%. Являясь многонациональной страной, Россия включает в себя людей более 160 различных национальностей. Это обстоятельство, а также существенно возросший приток людей из этнических групп с высокой частотой носительства генов талассемии позволяют ожидать возрастающее число детей, страдающих данной патологией во всех регионах России. Санкт-Петербург, наряду с Москвой и другими крупными городами, является городом, принимающим значительные миграционные потоки [5, 6].

Пациенты с клинически манифестными проявлениями большой талассемии, как правило, попадают в стационары и достаточно рано оказываются в поле зрения врачей-гематологов, получая соответствующее лечение. Дети с малыми формами талассемии, напротив, чаще являются объектом наблюдения врачей первичного звена и остаются в сфере деятельности врачей-педиатров с диагнозом «гипохромная анемия».

Таким образом, в проблеме гипохромных анемий у детей в настоящее время для врачей-педиатров существует ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения и разрешения. К таковым относятся:

- правильный дифференциальный диагноз ЖДА с другими гипохромными *нежелезодефицитными* анемиями, в том числе с малыми талассемиями;
- диагностика ранней стадии — латентного дефицита железа (ЛДЖ) и его лечение как профилактика ЖДА;
- дифференцированный подход к трактовке этиопатогенеза железодефицитных состояний (ЖДС) у детей раннего и старшего возраста;
- обследование с использованием необходимых методик на современном уровне;
- рациональный подбор терапии с использованием современных средств, курса лечения достаточной продолжительности и адекватного пути введения препаратов.

В этой связи изучение показателей обмена железа при разных видах гипохромных анемий у детей остается неизменно актуальным.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическое значение некоторых показателей железистого обмена у детей с гипохромными анемиями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в Консультативно-диагностическом центре для детей Санкт-Петербурга (КДЦД), по данным которого частота встречаемости детей с гипохромными анемиями за последние годы достаточно стабильна и составляет в среднем 40% от числа детей, обследованных врачами-гематологами (табл. 1).

Большинство пациентов относится к младшей возрастной группе: частота детей первых трех лет колеблется в пределах 53,3–66,5% среди всех пациентов с гипохромными анемиями. Второе место по частоте принадлежит детям старшей возрастной группы (21,4–26,7%), что соответствует данным литературы.

Для обследования детей с гипохромными анемиями, в соответствии с имеющимися данными литературы [4, 10, 12, 13] использованы следующие методики: клинико-анамнестический комплекс данных, результаты лабораторных исследований и дополнительные методы для уточнения причины абсолютного дефицита железа и сопутствующей патологии. Лабораторные методы исследования в КДЦД включали: клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000 (Япония) с оценкой морфологии эритроцитов по мазку, сывороточное железо (СЖ), уровень ферритина сыворотки (СФ), общую железосвязывающую способность (ОЖСС), показатель растворимых трансферриновых рецепторов (РТР) на биохимическом анализаторе.

Таблица 1

Частота детей с гипохромной анемией в общей структуре гематологических пациентов (по данным КДЦД, 2012–2014)

Год наблюдения	Всего пациентов	Пациенты с гипохромной анемией (абс. — %)
2012	2279	717 — 41,2
2013	2165	620 — 38,9
2014	2630	645 — 41,0

Таблица 2

Частота детей с малыми формами талассемии в структуре пациентов с гипохромными анемиями (2010–2014)

Вид патологии	2010	2011	2012	2013	2014
Железодефицитная анемия (число детей — %)	1224 — 90,4	1206 — 88,6	1111 — 85,4	1142 — 84,2	1108 — 86,6
Талассемия (число детей — %)	100 — 7,4	127 — 9,3	158 — 12,2	169 — 13,5	159 — 12,3
Анемия хронических больных (число детей — %)	30 — 2,2	28 — 2,1	32 — 2,4	29 — 2,3	23 — 1,1
Всего детей с гипохромными анемиями	1354 — 100	1361 — 100	1301 — 100	1240 — 100	1290 — 100

ре Cobas 6000 (Roche, Швейцария). При подозрении на талассемию клинический анализ крови был расширен подсчетом дополнительных эритроцитарных индексов, среди которых наиболее информативным оказался индекс Ментцера [13, 16], о чем сообщалось в предыдущих публикациях. В биохимическом анализе крови дополнительно исследовались показатели гемолиза (уровень билирубина, гемоглобин, а также эритропоэтин) и тип гемоглобина методом капиллярного электрофореза [15]. Методом обратной гибридизации продуктов мультиплекс-ПЦР с олигонуклеотидными зондами, фиксированными на стрипах (ViennaLab Diagnostics, Австрия), определялись мутации бета-глобинового гена. Во всех случаях, за исключением одного, диагноз малой талассемии был подтвержден результатами генетического обследования. По результатам обследования детей, направленных к гематологам по поводу гипохромной анемии, наиболее частым видом патологии, как и предполагалось, оказалась ЖДА, второе место принадлежало малым талассемиям, частота которых заметно возросла за последние пять лет (табл. 2).

В настоящей работе приводятся результаты исследования железистого обмена у детей с ЖДА и малой талассемией. Группу детей с ЖДА составили 28 пациентов в возрасте от 7 месяцев до 16 лет: 12 девочек и 16 мальчиков; группу детей с малой талассемией — 21 ребенок в возрасте от 2 лет 6 месяцев до 15 лет: 7 девочек и 14 мальчиков. Все дети с ЖДА имели клинические проявления в виде анемического синдрома разной степени тяжести и проявления сидеропении: нарушение роста волос, ног-

тей, сухость кожи, атрофию сосочков языка, заеды в углах рта, сниженный аппетит. У пациентов с малой талассемией отмечался анемический синдром легкой или умеренной выраженности, у 6 детей — легкие признаки сидеропении.

В клиническом анализе крови у всех пациентов обеих групп отмечалась микроцитарная гипохромная регенераторная анемия, что и служило поводом для их направления к гематологу. У всех детей с талассемиями в клиническом анализе крови имело место снижение индекса Ментцера до 9–12 (при норме от 13 и выше) и присутствие мишеневидных эритроцитов, определяемых в окрашенном мазке крови.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер нарушений и средние значения показателей железистого обмена у детей с ЖДА соответствовали таковым, приводимым в литературе различными исследователями (табл. 3).

Средний показатель железа сыворотки крови, как и следовало ожидать, оказался сниженным у детей с ЖДА и оставался в пределах нормы при малой талассемии. В то же время его колебания у детей с ЖДА находились в пределах 1,4–9,3 мкмоль/л и у 12% детей оказались у верхней границы нормы. Поскольку некоторые из пациентов обращались к гематологу уже после начатого лечения и не всегда удавалось выдерживать значительный интервал времени от последнего использования препарата до настоящего обследования, это могло обусловить менее выраженную сидеропению у подобных детей. У пациентов с малой талассемией

колебания показателя сывороточного железа были в пределах 6,1–33,7 мкмоль/л, и у 14,3% детей оказались сниженными. Это имело место у детей младшего возраста, что могло быть обусловлено сочетанием у них малой талассемии с наличием абсолютного дефицита железа.

Общая железосвязывающая способность была повышена в 100% случаев у детей с ЖДА и находилась в пределах 72,9–94,4 мкмоль/л, что полностью соответствует наличию абсолютного дефицита железа. При малой талассемии показатель практически у всех детей находился в пределах нормы — 49,3–69,9 мкмоль/л, но у четверых из них был пограничным с верхним пределом, что, так же как и показатель сидеропений, указывало на наличие у них дефицита железа.

Уровень сывороточного ферритина, признанный «золотым стандартом» в диагностике железодефицитных состояний, колебался в группе детей с ЖДА в пределах 1,5–14 нг/мл, что, несомненно, подтверждало диагноз. Однако следовало учитывать вероятность некоторого искажения результата в сторону повышения показателя, поскольку он включает в себя и фракции белков острой фазы воспаления. У 25% детей с ЖДА имели место сопутствующие очаги инфекции, хотя и без отчетливых признаков обострения на момент настоящего исследования. У детей с малыми талассемиями показатель ферритина колебался в пределах 14,7–154 нг/мл и у 15,8% пациентов оказался сниженным по причине, отмеченной выше.

Показатель растворимых трансферриновых рецепторов был повышен у всех пациентов обеих групп, находясь в пределах 7,9–16,0 мг/л при ЖДА и 4,6–9,0 мг/л при малой талассемии. Более высокие показатели у детей с ЖДА полностью соответствуют точке зрения о диагностической информативности данного показателя при этой патологии. Поскольку уровень РТР отражает эритропоэтическую активность гемоглобинобразующих клеток, его повышение у пациентов с малой талассемией также следует считать вполне закономерным [2, 9].

Таким образом, полученные данные подтвердили известное положение о том, что для абсолютного железодефицитного состояния наиболее

информационными служат показатели пониженного сывороточного железа, повышенных ОЖСС и РТР. В то же время изменения данных показателей в этом же направлении у пациентов с малой талассемией не дают повода сомневаться в наличии гемоглобинопатии, а указывают на возможность сочетания этих видов патологии, особенно у детей младшей возрастной группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Наличие гипохромии в клиническом анализе крови, в том числе — гипохромной анемии, не всегда служит показателем дефицита железа в организме, частота подобных состояний по данным КДЦД составляет 13,4–15,8 % среди детей с гипохромными анемиями.
- Гипохромная анемия как таковая не всегда служит достаточным основанием для ограничений вакцинации, двигательной активности, режимных моментов, назначения ферротерапии и требует точной диагностики причины гематологических нарушений. В случае подтвержденного диагноза малой талассемии без сопутствующего ЖДС подобных рекомендаций не требуется.
- Сочетание малой талассемии с ЖДА может обусловить ограниченный эффект ферротерапии, не сопровождающейся нормализацией всех лабораторных показателей, в этой связи отсутствие полного эффекта ферротерапии при подтвержденном абсолютном дефиците железа требует повторного обследования пациентов с использованием современных информативных методик, позволяющих подтвердить или исключить наличие малой талассемии и оптимизировать дальнейшее ведение подобных пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста.– СПб.: Гиппократ, 2009. [Alekseev NA. Child haematology and immunology. Saint Petersburg: Gippokrat; 2009. (In Russ.)]
2. Бэйн Б.Дж., Гупта Р. Справочник гематолога А-З / перевод с английского Т.Н. Мосоловой; под редакцией О.А. Рукавицына.– М.: Бином. Лаборатория зна-

Таблица 3

Средние показатели обмена железа у детей с ЖДА и малой талассемией

Показатель	ЖДА	Малая талассемия	Нормальные значения *
Железо сыворотки (мкмоль/л)	3,8±1,2	17,6±5,7	10,6–33,6
ОЖСС (мкмоль/л)	86,5±5,9	54,2±6,3	40,6–69,0
Ферритин сыворотки (нг/мл)	3,9±1,3	34,4±17,7	30,0–150,0
РТР (мг/л)	11,6±3,8	5,9±0,9	2,5–2,9

\*— нормальные показатели приведены из методического пособия для врачей, 2015 г. [4]

- ний, 2010. [Beyn BD, Gupta R. Guide hematologist A-Z. Perevod s angliyskogo T.N. Mosolovoy; Ed by O.A. Rukavitsyna. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy; 2010. (In Russ).]
3. Госкомстат России (ИИЦ «Статистика России»). Социально-географический портрет России по итогам Всероссийской переписи населения 2010 года. – М., 2012. [Socio-geographical portrait of Russia according to All-Russian population census of year 2010. Moscow; 2012. (In Russ).]
  4. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: пособие для врачей / под ред. А.Г. Румянцева, И.Н. Захаровой. – М., 2015. Diagnostics and treatment of Iron-deficient Anemia in children and adolescents. Posobie dlya vrachey. Ed. by A.G. Rumyantseva, I.N. Zakharovoy. Moscow; 2015. (In Russ).]
  5. Жиленкова Ю.И., Пшеничная К.И., Ивашикина Т.М. Распространенность гемоглобинопатий среди детей Санкт-Петербурга // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 1. – № 2. – С. 29–31. [Zhilenkova YI, Pshenichnaya KI, Ivashkina TM. Prevalence of haemoglobinopathies among children of St. Petersburg. Meditsinskiy Alfavit. 2015;1(2):29-31. (In Russ).]
  6. Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогенова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве//Педиатрия.– 2009. – Т. 87. – № 3. – С. 46–50. [Lokhmatova ME, Smetanina NS, Epidemiology of haemoglobin disorders in Moscow. Pediatriya. 2009;87(3):46-50. (In Russ).]
  7. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Pavlov AD, Morshchakova EF, Rumyantsev AG. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. M.: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ).]
  8. Руководство по гематологии / Под ред. академика А.И. Воробьева. – М.: Ньюмедиамед, 2005. – Т. 3. [Manual of Hematology. Ed by akademika A.I. Vorob'eva. Moscow: N'yumediamed; 2005;3. (In Russ).]
  9. Руководство по гематологии для практических врачей / под ред. А.Г. Румянцева. – М., 2004. – Т. IV. [Manual of Hematology for practitioners. Ed. by A.G. Rumyantsev. Moscow; 2004;4. (In Russ).]
  10. Руководство по гематологии / под ред. академика А.И. Воробьева. – М.: Ньюмедиамед, 2005. – Т. 3. – С. 148–261. Manual of Hematology. Ed. by akad. A.I. Vorob'eva. Moscow: N'yumediamed; 2005;3. (In Russ).]
  11. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями. – М.: Медпрактика-М, 2009. [Standards for the provision of specialized care to children and adolescents with haematological and oncological diseases. Moscow: Medpraktika-M; 2009. (In Russ).]
  12. Токарев Ю.Н. Гемоглобинопатии: географическое распространение, этиопатогенез, диагностика, принципы лечения и профилактики // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 60. – С. 62–6. [Tokarev YN. Haemoglobinopathies: geographic distribution, pathogenesis, diagnostics, principles of treatment and prevention]. Terapevticheskiy arkhiv. 1998;60:62-6. (In Russ).]
  13. Жукова Л.Ю., Харчев А.В., Соколова Н.Е., и др. Приобретенные мегалобластные анемии у детей // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. 33–38. [Zhukova LY, Kharchev AV, Sokolova NE, et al. Accquired megaloblastic Anemias in children. Pediatr. 2010;1(1): 33-38. (In Russ).]
  14. Bencaiova G, Burkhardt T, Krafft A. Screening for β-thalassaemia trait in anaemic Pregnant women. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(1):20-7. doi: 10.1159/000091813.
  15. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia. Thalassemia international federation. 2008.
  16. Ryan K, Bain BJ, Warthington D, James J. Significant Haemoglobinopathies guidelines for screening and diagnosis. *Br J. of Haematology.* 2010;149(1):35-49. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x.
  17. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. The role of automated measurement of RBC subpopulations in differential diagnosis of microcytic anemia and β-thalassemia screening. *Hematopathology.* 2011;135(3):374-9. doi: 10.1309/ajcpjrh1i0xtngfa.

#### ◆ Информация об авторах

**Ксения Ивановна Пшеничная** – д-р мед. наук, профессор. Кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

**Юлия Исмаиловна Жиленкова** – аспирант. Кафедра клинической лабораторной диагностики. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: yuliaismailovna@mail.ru.

**Ksenia I. Pshenichnaya** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

**Yuliya I. Zhilenkova** – Postgraduate Student. ClinicalChemistry Department. I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University. E-mail: yuliaismailovna@mail.ru.