

Не все гипохромные анемии – железодефицитные. Клиническое наблюдение

Л.И. Дворецкий, А.Ю. Асанов, К.С. Папко, М.Г. Туаева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
dvoretski@mail.ru

Аннотация

Клиническое наблюдение больной гипохромной анемией, получавшей длительное время препараты железа по поводу железодефицитной анемии. В связи с неэффективностью лечения проведено электрофоретическое исследование гемоглобина и диагностирована β -талассемия (малая форма). Приводятся краткие данные о β -талассемии и подходы к дифференциальной диагностике при гипохромных анемиях.

Ключевые слова: гипохромная анемия, железодефицитная анемия, гемоглобинопатии, β -талассемия, электрофорез гемоглобина.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Асанов А.Ю., Папко К.С., Туаева М.Г. Не все гипохромные анемии – железодефицитные. Клиническое наблюдение. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 42–46. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00099

Not every hypochromic anemia is an iron deficiency anemia. Case study

Leonid I. Dvoretzky, Alii Yu. Asanov, Kira S. Papko, Margarita G. Tuaeveva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
dvoretski@mail.ru

Abstract

Case study of female patient with hypochromic anemia, who has been treated with iron preparations for iron deficiency anemia for a long time, is reported. A hemoglobin electrophoresis test has been performed due to treatment failure, and β -thalassemia (thalassemia minor) has been diagnosed. The data on β -thalassemia and approaches to differential diagnosis of hypochromic anemias are summarized.

Key words: hypochromic anemia, iron deficiency anemia, hemoglobinopathies, β -thalassemia, hemoglobin electrophoresis.

For citation: Dvoretzky L.I., Asanov A.Yu., Papko K.S., Tuaeveva M.G. Not every hypochromic anemia is an iron deficiency anemia. Case study. Clinical review for general practice. 2021; 8: 42–46. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00099

Гипохромные анемии, являющиеся одним из частых гематологических синдромов в клинической практике, чаще всего ассоциируются с железодефицитной анемией (ЖДА). Однако в основе развития гипохромных анемий могут лежать другие патогенетические механизмы, не связанные с дефицитом железа. К ним относятся нарушение включения железа в молекулу гемоглобина (сидероахрестические анемии), перераспределение железа в клетки макрофагальной системы при воспалительных процессах (анемии воспаления), нарушение синтеза цепей гемоглобина или его структуры (наследственные гемоглобинопатии).

Несвоевременное распознавание этих состояний (недостаточная осведомленность врачей, трудности диагностики, атипичность течения и др.) и ошибочная трактовка гипохромной анемии как ЖДА (преобладание среди гипохромных анемий) влечет за собой назначение препаратов железа (ПЖ), неэффективных и противопоказанных данной категории пациентов.

Одной из редких причин развития гипохромных анемий являются гемоглобинопатии – генетически гетерогенная и клинически полиморфная группа наследственных нарушений синтеза гемоглобина. В настоящее время, по крайней мере, 300 млн человек (или более 5% населения планеты) являются носителями потенци-

ально патологических генов гемоглобинопатий. Наиболее значимой в клиническом и эпидемиологическом отношении патологией среди гемоглобинопатий является талассемия – группа аутосомно-рецессивно наследуемых болезней, характеризующихся нарушением синтеза полипептидных цепей гемоглобина. Каждая молекула гемоглобина представляет собой тетрамер и образована двумя парами гемоглобиновых цепей: α -глобиновых и β -глобиновых. Синтез этих цепей контролируется двумя кластерами, расположенных в 16 (кластер α -генов) и 11 (кластер β -генов) хромосомах соответственно. В основе патогенеза талассемии лежит дисбаланс субъединиц гемоглобина, причем степень дисбаланса пропорциональна тяжести болезни. Наиболее распространенными формами являются α - и β -талассемия.

α -Талассемия в большинстве случаев обусловлена делецией одного или двух генов (в одной хромосоме два гена α -глобина), реже – недеletionной мутацией. Клиническая картина и тяжесть заболевания определяется числом пораженных генов.

β -Талассемия, напротив, возникает чаще всего в результате недеletionных (точечных) мутаций, что приводит к снижению или полному отсутствию синтеза β -цепей гемоглобина (в одной хромосоме расположен один

ген β -глобина). Существует два варианта β -талассемии – большая талассемия (наиболее тяжелая форма заболевания), возникающая при наличии мутаций в обоих аллелях гена β -глобина и малая β -талассемия (легко протекающая и не требующая лечения), связанная с мутацией в одном из аллелей гена β -глобина. Современное название болезнь получила в 1933 г. и происходит от греческих слов *thalassa* (море) и *haima* (кровь) в связи с тем, что заболевание особенно часто регистрировалось в странах Средиземноморья (Греция и Италия). Наиболее распространена β -талассемия в регионах эндемичных по малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, включая Средиземноморье, северную Африку, регионы Ближнего Востока, Индию, Юго-Восточную Азию и южные районы Китая. Высокие частоты β -талассемии регистрируются в Дагестане и в бывших республиках СССР (Азербайджан, Узбекистан, Таджикистан). Частота носителей β -талассемии в этих областях варьирует от 1 до 20%. По оценкам, в мире насчитывается 270 млн носителей аномальных гемоглобинов и талассемии, из которых 80 млн являются носителями β -талассемии. Ежегодно рождается от 300 тыс. до 400 тыс. детей с серьезным нарушением гемоглобина (23 тыс. с большой β -талассемией) и до 90% этих родов происходят в странах с низким или средним уровнем дохода [1]. Миграция населения и смешанные браки между различными этническими группами привели к возникновению талассемии почти во всех странах мира, включая Северную Европу, где талассемия ранее отсутствовала. По современным оценкам, около 1,5% мирового населения (от 80 до 90 млн человек) являются носителями β -талассемии. Общая ежегодная заболеваемость β -талассемией с наличием симптомов составляет 1/100 000 во всем мире и 1/10 000 человек в странах Евросоюза [2].

Распространенность анемий, связанных с талассемией в некоторых регионах превышает частоту ЖДА. Так, в одной из провинций Северного Таиланда среди гипохромных анемий соотношение диагностированных ЖДА, талассемий и сочетания ЖДА с талассемией составляло 10,2%, 53,8% и 30,8%, а в другой провинции – 7,7%, 67,3% и 9,6% соответственно [3]. При обследовании жителей филиппинской столицы Манилы с наличием анемии установлено, что ЖДА и гемоглобинопатии, в том числе талассемия, диагностировались в 37,6% и 27,8% случаев, в то время как у 34,7% лиц выявлялись другие причины анемии. У больных с талассемией отмечалась умеренно выраженная анемия с нормальным или повышенным содержанием сывороточного железа [4].

Клинически различают тяжелую, промежуточную и малую β -талассемию. Тяжелая форма протекает в виде выраженной анемии ($Hb < 60$ г/л), высокой потребности в постоянных гемотрансфузиях. Нелеченые или неадекватно леченные больные обычно погибают в первом или втором десятилетии жизни [5]. Промежуточная форма обычно гомозиготна. Уровень гемоглобина может колебаться в пределах 60–100 г/л, однако клиническая картина весьма вариабельна. При этом на-

блюдается умеренная или тяжелая микроцитарная гипохромная анемия с признаками гемолиза. У некоторых больных с гомозиготной формой отсутствуют признаки тяжелой патологии, анемия умеренно выражена, что не требует постоянных гемотрансфузий. Малая β -талассемия проявляется умеренно выраженной гипохромной микроцитарной анемией

Поскольку основой лечения большинства больных талассемией является трансфузионная терапия, а потребность в трансфузиях эритроцитов косвенно отражает тяжесть заболевания, выделяют трансфузионно-зависимую и трансфузионно-независимую талассемию. Однако два этих состояния могут быть непостоянными и отражают текущее состояние пациента [6].

В клинической практике наиболее частые трудности и ошибки в диагностике возникают у больных малой β -талассемией, проявляющейся умеренно выраженной гипохромной анемией при отсутствии других признаков заболевания. Неправильная трактовка причины гипохромной анемии и ошибочная диагностика ЖДА влечет за собой неоправданные обследования и назначение ПЖ, что, кроме неэффективности лечения, может иметь негативные последствия для больных талассемией [7].

В качестве иллюстрации ошибочной диагностики ЖДА у больной β -талассемией приводим клиническое наблюдение.

Больная А., 63 года, обратилась с жалобами на слабость, головокружение. По данным анамнеза, в возрасте 23 лет во время беременности впервые было выявлено снижение содержания гемоглобина до 60 г/л, диагностирована ЖДА и назначены ПЖ. После родов отмечено повышение показателей гемоглобина, не достигавших, однако, нормальных величин. В дальнейшем в анализах периферической крови постоянно выявлялась гипохромная микроцитарная анемия, рефрактерная к лечению ПЖ. При периодически проводившихся обследованиях причину анемии выявить не удавалось, что наряду с отсутствием эффекта от длительной ферротерапии побудило врачей пересмотреть диагноз ЖДА. Было проведено электрофоретическое исследование гемоглобина (Гематологический центр Минздрава России), по данным которого выявлено повышение уровня HbA_2 (см. рис. 4) до 4,1% (норма 2,2–3,2%). Полученные результаты позволили диагностировать β -талассемию. В дополнение к анамнезу установлено, что мать пациентки также страдала анемией, природа которой осталась неясной. Для верификации формы гемоглобинопатии было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования, от которого больная отказалась.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы умеренной бледности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений – 78/мин. Артериальное давление –

Рис. 1. Показатели эритроцитов ($10 \times 10^{12}/л$) – 2013–2021 гг.
Fig. 1. Red blood cell counts ($10 \times 10^{12}/L$), years 2013–2021.

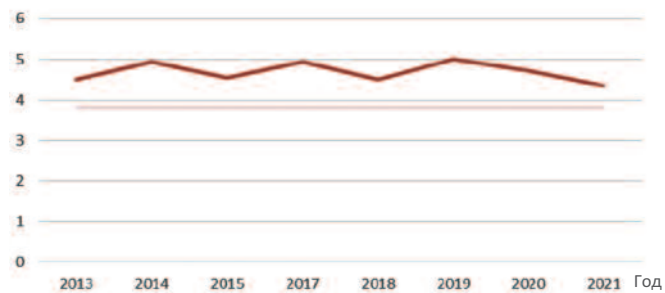
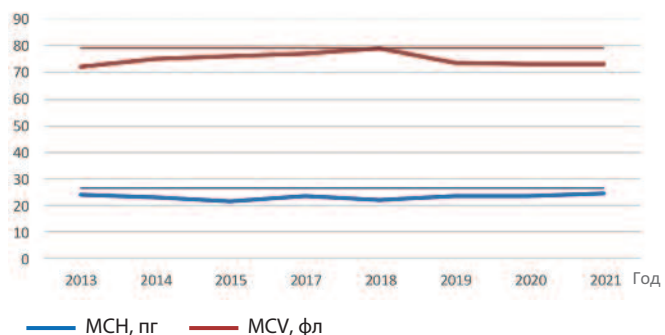


Рис. 2. Показатели гемоглобина (г/л) – 2013–2021 гг.
Fig. 2. Hemoglobin levels (g/L), years 2013–2021.



Рис. 3. Показатели среднего объема эритроцитов (MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) – 2013–2021 гг.
Fig. 3. Mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin (MCH), years 2013–2021.



140/85 мм рт. ст. Живот мягкий. Печень и селезенка не увеличены.

Общий анализ крови: Hb – 106 г/л, эритроциты – $4,34 \times 10^{12}/л$, средний объем эритроцита (MCV) – 73 фл, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (MCH) – 24,3 пг, лейкоциты – $3,6 \times 10^9/л$, нейтрофилы (NEU) – 51,8%. При исследовании периферической крови было обращено внимание на снижение показателей лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов, что регистрировалось на протяжении длительного времени. На рис. 1–3 представлены показатели гемоглобина, эритроцитов, MCV и MCH.

Биохимический анализ крови: гликированный Hb – 6,0%, железо – 10,01 мкмоль/л, фолиевая кислота – 25 нг/мл.

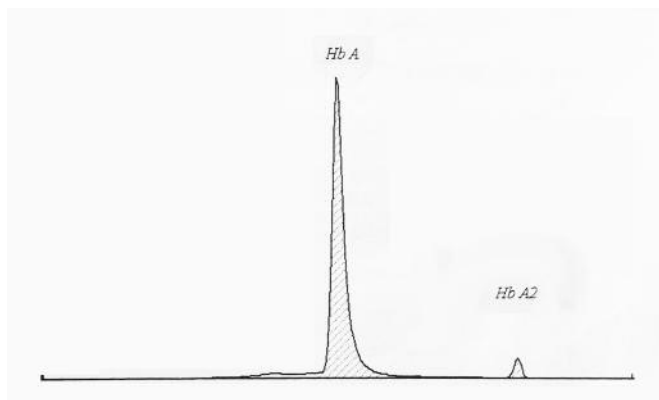
После получения результатов обследования, выявившего повышение содержания HbA_{2c} , были отмечены ПЖ и рекомендован прием фолиевой кислоты (4 мг/сут 2 мес с перерывом в 1 мес) и антиоксидантов (Омега-3 по 1 к/сут 1,5 мес 3 раза в год).

Обсуждение

С одной стороны, трактовка гипохромной микроцитарной анемии у больной как ЖДА послужило основанием для назначения ПЖ. При этом отсутствие эффекта от лечения на протяжении длительного времени побуждало врачей лишь к замене одного ПЖ на другой. Между тем отсутствие у больной очевидных причин ЖДА (хронические кровопотери различной локализации, меноррагии, нарушение всасывания и др.) наряду с неэффективностью ПЖ является основанием для пересмотра диагноза ЖДА. Необходимо помнить положение, ставшее неким клиническим афоризмом: «все ЖДА являются гипохромными, но не все гипохромные анемии являются ЖДА». Иными словами, если у больной с подозрением на ЖДА анемия оказывается нормохромной или гиперхромной, то диагноз ЖДА маловероятен («все ЖДА являются гипохромными»). С другой стороны, при наличии у больной гипохромной анемии в первую очередь предполагается ЖДА (большинство гипохромных анемий), но в то же время не исключается и другая природа анемий («не все гипохромные являются железодефицитными»). Вот последний вариант, по-видимому, не подозревался наблюдавшими больную врачами, и не обсуждались другие возможные варианты гипохромной анемии (гемоглобинопатии, сидероахрестические анемии, анемии воспаления), тем более при отсутствии эффекта от применения ПЖ. Отсутствие у больной признаков воспаления на протяжении длительного наблюдения исключало связь анемии с наличием воспалительного процесса (анемии воспаления). Поэтому наиболее обоснованным было предположение о наличии у больной заболеваний из группы гемоглобинопатий – наследственной патологии, связанной с нарушением синтеза цепей глобина, в частности малой формой β -талассемии, вызывающие трудности дифференциальной диагностики с ЖДА.

С целью выявления у больных гипохромными анемиями признаков β -талассемии, определяющих дальнейшее направление диагностического поиска, предложено использовать 5 лабораторных показателей – количество эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), относительная ширина распределения эритроцитов по объему – индекс распределения эритроцитов (RDW). Указанные показатели предлагается использовать в многочисленных формулах, имеющих различную чувствительность, специфичность и предсказательную ценность (положительную и отрицательную). Используются они в качестве диагностических ориентиров для скрининговой дифференциальной диагностики ЖДА и малых форм талассемии [8, 9].

Рис. 4. Электрофорез гемоглобина. HbA – 95,9% (норма – 96,8–97,8%), HbA₂ – 4,1% (норма – 2,2–3,2%).
Fig. 4. Hemoglobin electrophoresis. HbA – 95.9% (normal HbA levels 96.8%–97.8%), HbA₂ – 4.1%.



Наиболее достоверным в диагностике малой β -талассемии в ряде ретроспективных исследований признан индекс 11T, основанный на результатах одиннадцати формул, каждый положительный результат которых оценивается в 1 балл. Сумма баллов выше 8 при чувствительности теста 85,71 и специфичности 97,50 может свидетельствовать о диагнозе малой β -талассемии [9]. Индекс Грина и Кинга также неплохо зарекомендовал себя в нескольких исследованиях [8, 9]. Тем не менее разнящаяся чувствительность и специфичность этих формул приводит к частым ложноотрицательным результатам. Так, в рассматриваемом нами клиническом случае, индекс Mentzler (16,8) – [10], England и Fraser (12,26) – [11], Ehsani (29,6) – [12] не показали достоверного результата, в то время как полученный результат по формуле Shine и Lal (1294) – [13] удовлетворил поставленному диагнозу. Однако в развивающихся странах, где зачастую лабораторные методы диагностики малодоступны, использование данной методики

может значительно улучшить выявляемость малых форм заболевания. Важно, что скрининг β -талассемий с использованием формул значительно более чувствителен, чем при α -талассемиях [8].

В связи с отсутствием эффекта от ПЖ у пациентки было проведено электрофоретическое исследование гемоглобина, при котором выявлено повышение содержания HbA₂ (4,1%) – (рис. 4), что является признаком β -талассемии. С учетом клинического течения заболевания (умеренно выраженная анемия, отсутствие выраженных клинико-лабораторных признаков гемолиза и необходимости эксфузии железа) данный вариант β -талассемии правомерно считать как легкую форму. Верификация причины гипохромной анемии и исключение ЖДА позволило отменить ПЖ, применение которых в течение длительного времени у данной пациентки следует считать неоправданным. В подобных случаях применение ПЖ у больных недиагностированной β -талассемии, ошибочно расцениваемой как ЖДА, может приводить к избыточному накоплению железа в органах и тканях (вторичный гемосидероз), что является одним из проявлений талассемии и требует обычно медикаментозной эксфузии железа (препарат десферриоксамин). Однако признаков перегрузки железом (нормальные показатели сывороточного железа и ферритина) у обсуждаемой пациентки не выявлено.

Таким образом, данное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что, несмотря на ведущую роль железодефицита при гипохромной анемии, необходимо в процессе диагностического поиска у данной категории пациентов, а также при неэффективности ПЖ исключать другие причины анемии, в частности легкие формы β -талассемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D et al. β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9 (1): e2017018. DOI: 10.4084/MJHID.2017.018
- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5: 11. DOI: 10.1186/1750-1172-5-11. PMID: 20492708; PMCID: PMC2893117
- Pansuan A, Fucharoen G, Fucharoen S et al. Anemia, iron deficiency and thalassemia among adolescents in Northeast Thailand: results from two independent surveys. *Acta Haematol* 2011; 125 (4): 186–92. DOI: 10.1159/000322666. PMID: 21228565
- Capanzana MV, L Mirasol MA, Smith G et al. Thalassemia and other hemoglobinopathies among anemic individuals in Metro Manila, Philippines and their intake of iron supplements. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018; 27 (3): 519–26. DOI: 10.6133/apjcn.092017.01. PMID: 29737797
- Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 39: 3–15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.012. PMID: 27876354
- Taher A, Vichinsky E, Musallam K et al. Reviewer. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT). Nicosia (Cyprus): Thalassaemia Int Federation; 2013. ISBN-13: 978-9963-717-03-3
- Keohane EM. Thalassemias. In in *Rodak's Hematology (Sixth Edition)*, 2020, 424–44.
- Sirdah M, Tarazi I, Al Najjar E, Al Haddad R. Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the beta thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population. *Int J Lab Hematol* 2008; 30 (4): 344–5.
- Janel A, Roszyk L, Rapatel C et al. Proposal of a score combining red blood cell indices for early differentiation of beta-thalassemia minor from iron deficiency anemia. *Hematology* 2013; 16 (2): 123–7. DOI: 10.1179/102453311X12940641877849
- Mentzer WC Jr. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet* 1973; 1 (7808): 882. DOI: 10.1016/S0140-6736(73)91446-3. PMID: 4123424
- England JM, Fraser PM. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood-count. *Lancet* 1973; 1 (7801): 449–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(73)91878-3. PMID: 4120365
- Ehsani M, Darvish A, Aslani A, Seighali F. A new formula for differentiation of iron deficiency anemia (IDA) and thalassemia trait (TT). *Turkish J Haematology (Supplement)* 2005; 22: 268.
- Shine I, Lal S. A strategy to detect beta-thalassaemia minor. *Lancet* 1977; 1 (8013): 692–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(77)92128-6. PMID: 66486

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дворецкий Леонид Иванович – д-р. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Асанов Алий Юрьевич – д-р. мед. наук, проф. кафедры клинической генетики, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aliy@rambltr.ru

Alii Yu. Asanov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aliy@rambltr.ru

Папко Кира Сергеевна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kiraparko16@mail.ru

Kira S. Papko – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kiraparko16@mail.ru

Туаева Маргарита Георгиевна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: 340357@mail.ru

Margarita G. Tuayeva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: 340357@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2021