

О.М. Біловол, академік НАМН України, д.м.н., професор, І.І. Князькова, д.м.н., професор, кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

До питання щодо залізодефіцитної анемії

Організм дорослої людини містить $\approx 3-4$ г заліза (4 г у чоловіків і 3 г у жінок). Найбільша частка елемента міститься в гемоглобіні (2,1 г). Незначна частка призначена для синтезу клітинних білків (міоглобіну, металовмісних ензимів – цитохромів) або циркулює в крові у зв'язаному з трансферином стані (табл. 1).

Тип заліза	Концентрація, мг Fe/кг	
	жінки	чоловіки
Функціональне залізо		
Гемоглобін	28	31
Міоглобін	4	5
Гемові ферменти	1	1
Негемові ферменти	1	1
Транспортне залізо		
Трансферин	<1 (0,2)	<1 (0,2)
Депо заліза		
Феритин	4	8
Гемосидерин	2	4
Загальна кількість	40	>50

Транспорт заліза

Трансферин – єдиний білок, що транспортує залізо. Усі клітини мають трансферинові рецептори (TfR), які здійснюють захоплення заліза. Потреба клітини в залізі визначає кількість трансферинових рецепторів. Усі клітини, що потребують заліза, синтезують мембранні TfR, частка яких звільняється до сироватки (sTfR). Уміст у сироватці sTfR є пропорційним кількості клітинних TfR. Що більшою є потреба в залізі, то більшим буде вміст sTfR. Причому концентрація sTfR не залежить від наявності запалення, захворювань печінки, статі та концентрації гормонів.

Феритин – білок депонування заліза; відповідає за депонування, детоксикацію та регуляцію метаболізму заліза. Може синтезуватися в будь-якій клітині. Феритин у сироватці не бере участі в депонуванні, але відображає загальний обсяг резервованого заліза (визначає порушення розподілу та метаболізму). Не має добового ритму. Відображає обсяг заліза, що зберігається, але несе інформацію про його доступність. Визначення феритину – тест вибору при діагностиці анемії. Водночас феритин є гострофазовим білком, онкомаркером.

Регуляція балансу заліза здійснюється за участю гепсидину. Це пептидний гормон, який продукується клітинами печінки. Його продукція регулюється концентрацією заліза, прозапальними цитокінами, пухлинними антигенами. Підвищена продукція гепсидину зумовлює зниження абсорбції заліза та блокування виходу заліза з клітин (епітелій кишечника, макрофаги, гепатоцити), що спричиняє гіпоферемію та залізодефіцит. Знижений рівень вироблення гепсидину зумовлює збільшення абсорбції заліза та скорочення його затримки в макрофагах.

Потреба в залізі та причини його дефіциту

Потреба в залізі визначається фізіологічними втратами та витратою в процесі зростання. У нормі в організмі підтримується баланс між надходженням і втратами заліза. У здорової дорослої людини потреба в залізі становить 15-20 мг/добу; $\approx 90\%$ заліза, що надходить до кісткового мозку й інших органів, є ендогенним залізом, яке вивільняється при розпаді еритроцитів у макрофагах ретикулоендотеліальної системи селезінки та печінки.

Найвища потреба в залізі спостерігається в дітей перших років життя, що пов'язано з високими темпами зростання та розвитку. Причому запаси заліза, отримані у внутрішньоутробному періоді, дуже швидко виснажуються. Зокрема, в доношених дітей це відбувається до 4-5 міс життя, а в недоношених – до 3 міс. Підвищеною є потреба в залізі в дітей дошкільного та шкільного

віку, а також у підлітків, особливо в дівчаток у зв'язку з початком менструацій.

До групи з високою потребою в залізі належать:

- жінки репродуктивного віку, які мають щомісячні менструальні втрати заліза;
- вагітні, особливо в III триместрі вагітності, що пов'язано зі зростанням і формуванням плода, збільшенням кількості еритроцитів у матері;
- жінки, які годують груддю.

Проблема дефіциту заліза дуже актуальна, оскільки спричиняє зміни функцій різних органів і систем. Насамперед страждають центральна нервова, ендокринна, серцево-судинна системи. Істотно знижується толерантність до фізичного навантаження, що зумовлює погіршення якості життя хворих. Наслідками дефіциту заліза в дітей є анемічний синдром, дисфункції імунітету, порушення формування центральної нервової системи, що спричиняє затримку психомоторного розвитку, порушення поведінки, зниження інтелекту. Наявність дефіциту заліза на 1-му році життя може зумовлювати серйозні порушення навчання та поведінки надалі, зокрема в дітей шкільного віку. Продемонстровано, що анемія призводить до значного підвищення ризику остеопорозу та переломів у дорослих. Наприклад, у чоловіків із легкою анемією (гемоглобін <130 г/л) ризик переломів є вдвічі вищим порівняно з особами з нормальним рівнем гемоглобіну.

Класифікація анемії за патогенезом

- Крововтрати:
 - гостра постгеморагічна анемія;
 - хронічна постгеморагічна анемія.
- Недостатність еритропоєзу:
 - гіпохромні:
 - ✓ залізодефіцитна анемія;
 - ✓ анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів;
 - нормохромні:
 - ✓ анемії хронічних захворювань;
 - ✓ анемії за хронічної ниркової недостатності;
 - ✓ анемії при пухлинах і метастазуванні в кістковий мозок;
 - гіперхромні:
 - ✓ B_{12} -дефіцитні анемії;
 - ✓ фолієводефіцитні анемії;
 - ✓ анемії внаслідок посиленого руйнування еритроцитів (гемолітична анемія).

Причиною залізодефіцитної анемії та залізодефіцитних станів є хронічне ускладнення патологічних станів, пов'язаних із:

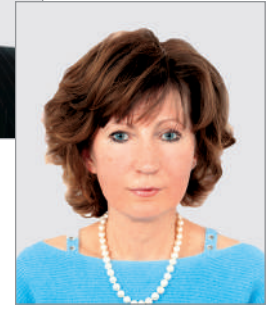
- ✓ недостатнім надходженням заліза з нутрієнтами (мальнутриція) та/або
- ✓ порушенням травлення (мальабсорбція) та/або
- ✓ крововтратою (жіноча стать і мenses; крововтрата зі шлунково-кишкового тракту тощо, гематомна кровоточивість) та/або
- ✓ підвищенням потреби в залізі (вагітність і лактація; швидке зростання (недоношеність, підлітки), інтенсифікація фізичної активності).

Розподіл анемії в кардіологічних хворих:

- ✓ ішемічна хвороба серця – 10-30%;
- ✓ хронічна серцева недостатність – 40-60%.



О.М. Біловол



І.І. Князькова

Виокремлюють такі стадії розвитку залізодефіцитного стану:

• **передлатентний дефіцит заліза** – виснаження запасів заліза в кістковому мозку та печінці, клінічні симптоми відсутні;

• **латентний дефіцит заліза** – дефіцит заліза в тканинних депо, клінічно проявляється у вигляді зниження апетиту, підвищеної стомлюваності, підвищеної схильності до інфекцій, спотворення смаку, відзначаються сухість і пощипування язика;

• **залізодефіцитна анемія** – прикінцева стадія залізодефіцитного стану, що характеризується зниженням вмісту гемоглобіну через дефіцит заліза в організмі внаслідок порушення його надходження, засвоєння або патологічних втрат.

Основні причини дефіциту заліза наведено в таблиці 2.

Передлатентний дефіцит	Латентний дефіцит	Залізодефіцитна анемія
Швидке зростання (грудні діти, підлітки) Менструації Неповноцінне харчування Вегетаріанство Донорство Заняття спортом	Крововтрата (донорство, гіперменорея, гемодіаліз, шлунково-кишкова кровотеча) Вагітність (багатоплідна вагітність, із перервою <3 років) Порушення всмоктування Кровоопускання при еритремії	Крововтрата (шлунково-кишкова кровотеча, внутрішньосудинний гемоліз, крововтрата при хірургічному втручанні, крововтрати ниркові, носові тощо) Тяжкі порушення всмоктування (гастроентомія, резекція шлунка, целіакія, хронічні запальні захворювання кишечника) Хронічні інфекції Туберкульоз Ендокринні захворювання

Залізодефіцитна анемія

Анемія – стан, що характеризується зниженням концентрації гемоглобіну: <130 г/л у чоловіків і <120 г/л у жінок (Всесвітня організація охорони здоров'я – ВООЗ).

За даними ВООЗ, дефіцит заліза різного ступеня вираженості трапляється майже в 4 млрд осіб, а залізодефіцитна анемія – майже у 2 млрд. Отже, залізодефіцитна анемія є найпоширенішим захворюванням у світі та найчастішою серед анемії (80-90%):

- щорічний темп приросту анемії становить 6,6%;
- за останні 15 років частота анемії у дорослого населення зросла у 2,5 рази;
- у літніх людей поширеність анемії становить 10-12% і збільшується з віком, наближаючись до 50%;
- серед госпіталізованих хворих анемію мають 20-80%.

Географічні й індивідуальні чинники відхилень наведено в таблиці 3.

Група населення	Немає анемії	Анемія		
		легка	помірна	тяжка (гостра)
Діти віком 6-59 міс	≥ 110	100-109	70-99	<70
Діти віком 5-11 років	≥ 115	110-114	80-109	<80
Діти віком 12-14 років	≥ 120	110-119	80-109	<80
Жінки віком від 15 років	≥ 120	110-119	80-109	<80
Вагітні	≥ 110	100-109	70-99	<70
Чоловіки віком від 15 років	≥ 130	100-129	80-109	<80



Індивідуальні чинники відхилень:

- ✓ стать;
- ✓ вік;
- ✓ раса, національність;
- ✓ місце проживання;
- ✓ час доби;
- ✓ вагітність;
- ✓ фізичне навантаження;
- ✓ вживання їжі;
- ✓ куріння;
- ✓ вживання алкоголю;
- ✓ лікарські засоби.

Діагностика

Клінічний аналіз крові – найширше застосовуваний (незалежно від профілю та рівня надання медичної допомоги) лабораторний тест; його виконання в лікувальній практиці є основою не лише раннього виявлення гематологічних чи онкогематологічних захворювань, а й засобом оцінки вторинних змін складу крові за будь-якої іншої патології. При більшості відомих захворювань і патологічних станів вираженість вторинних гематологічних синдромів може відображати тяжкість, характер перебігу, наявність і вираженість ускладнень, а також слугувати показником оцінки ефективності застосованої терапії.

Діагностично значущі показники – еритроцити, лейкоцити, тромбоцити.

Матеріал для дослідження

Венозна кров: забір крові через вакутейнер (якщо через катетер/порт – «промивання» всього обсягу NaCl 0,9%, скидання перших 5 мл); 2-3 мл, рідше 4-5 мл, розрахункова концентрація ЕДТА – 1,2-2,2 мг/мл).

Забір крові для гематологічного дослідження з пальця показаний у таких випадках:

- ✓ при опіках, які займають велику площу поверхні тіла пацієнта;
- ✓ за наявності в пацієнта дуже дрібних вен або коли вони тяжкодоступні;
- ✓ у разі вираженого ожиріння пацієнта;
- ✓ при встановленій схильності до венозного тромбозу;
- ✓ у новонароджених.

Міжнародні рекомендації щодо застосування найсучасніших автоматизованих гематологічних аналізаторів (із можливістю диференційованого підрахунку лейкоцитів і ретикулоцитів) обмежують оптимальний час для виконання дослідження 4-8 год із моменту венепункції.

Гематологічні тести

- Характеристика еритроцитів і глобулярного об'єму:
- ✓ гемоглобін;
 - ✓ еритроцити;
 - ✓ гематокрит;
 - ✓ еритроцитарні індекси (MCV, MCH, MCHC, RWD);
 - ✓ кількість ретикулоцитів і ступінь їхнього дозрівання;
 - ✓ гемоглобін ретикулоцитів – Ret Hb.

Диференційну діагностику анемії на основі еритроцитарних параметрів наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Диференційна діагностика анемії з огляду на еритроцитарні параметри		
Гіпохромна MCH <24 пг	Нормохромна MCH = 24-34 пг	Гіперхромна MCH >34 пг
Мікроцитарна MCV <75 фл	Нормоцитарна MCV = 75-95 фл	Макроцитарна MCV >95 фл
<ul style="list-style-type: none"> ■ залізодефіцитна ■ хронічних захворювань ■ спадкова гемолітична ■ сидеробластна 	<ul style="list-style-type: none"> ■ постгеморагічна ■ ендокринна патологія ■ захворювання нирок, печінки ■ мегалобластна (+ залізодефіцитна) ■ гематологічні анемії при гемобластозах 	<ul style="list-style-type: none"> ■ мегалобластні (B₁₂/B₉) ■ крововтрата ■ гемоліз ■ гематологічні анемії первинні (імунопатологічні, зумовлені захворюваннями системи крові, аутоімунна гемолітична анемія, апластична анемія, пароксизмальна нічна гемоглобінурія тощо)

Клінічні ознаки залізодефіцитної анемії

Сидеропенічний синдром: зміни шкіри (пігментації кольору кави з молоком) і слизових оболонок (заїди в куточках рота); зміни в зовнішньому вигляді нігтів (ламкість, м'якість, поперечна смугастість, увігнутість – койлоніхія); зміни у вигляді волосся (ламкість,

тм'яність, роздвоєння кінчиків, алопеція); гіпотонія (м'язова, артеріальна); зміни нюху (інтерес до запахів лаку, фарб, ацетону, вихлопних газів автомобіля); зміни смаку (інтерес до крейди, глини, сирих продуктів).

Анемічний синдром: запаморочення; шум у вухах; поява «мушок» перед очима; пришвидшене серцебиття; задишка при фізичних навантаженнях; непритомність; блідість шкірних покривів і слизових; розширення меж серця.

Залізодефіцитний стан (лабораторний синдром):

- феритин (<40-45) NB! – у межах норми (N від 15-22); білок «гострої фази»;
- коефіцієнт насичення трансферину залізом (<17,8%);
- розчинні рецептори трансферину sTfR (>4-5 мг/л).



«Червоні прапорці» при залізодефіцитній анемії:

- залізодефіцитна анемія в чоловіків;
- дефіцит заліза в жінок після менопаузи;
- відсутність відповіді на лікування пероральними препаратами заліза;
- схуднення, погіршення здоров'я, озноб і пітливість;
- шлунково-кишкові симптоми (особливо кровотеча).

Лікування

Метою терапії залізодефіцитних станів є не лише усунення дефіциту заліза, а й відновлення його запасів в організмі. Це можливо лише при усуненні причини, що лежить в основі залізодефіцитної анемії, й одночасному відшкодуванню дефіциту заліза в організмі. При цьому відновити запаси заліза без призначення лікарських препаратів заліза неможливо.

Принципи терапії залізодефіцитної анемії препаратами заліза:

- усунення причин анемії;
- поповнення дефіциту заліза без залізовмісних препаратів неможливе;
- переважним є призначення препаратів заліза для перорального прийому;
- адекватність дозувань препаратів заліза;
- лікування залізодефіцитної анемії не варто припиняти після нормалізації рівня гемоглобіну.

Замісна терапія препаратами заліза:

- лікування анемії (4-8 тиж);
- насичувальна терапія (3-6 міс);
- підтримувальна терапія.

Загальні принципи залізотерапії:

- обрання препарату заліза має ґрунтуватися на вартості й ефективності з мінімальними побічними ефектами;
 - переважний шлях уведення – пероральний. Найдешевший препарат – сульфат заліза;
 - дискомфорт у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту безпосередньо пов'язаний із кількістю елементарного заліза, що вживається;
 - залізо краще всмоктується з дванадцятипалою кишкою та в проксимальному відділі порожньої кишки;
 - призначення капсул з ентросолубильним покриттям або з повільним вивільненням заліза може обмежувати абсорбцію;
 - солі заліза не варто вживати з їжею, оскільки фосфати та фітати їжі зв'язують залізо та знижують його всмоктування;
 - залізо краще абсорбується у вигляді солі заліза (Fe²⁺);
 - кислотне середовище не сприяє всмоктуванню заліза в тривалентній формі;
 - аскорбінова кислота може підсилювати засвоєння заліза;
 - антациди знижують абсорбцію.
- Дозування заліза:
- для лікування дефіциту заліза добова доза, що рекомендується для дорослих, становить від 150 до 200 мг/день елементарного заліза: наприклад, 200 мг сульфату заліза (=65 мг елементарного заліза);
 - немає чітких доказів того, що один препарат заліза ефективніший за інший;
 - ретикулоцитоз починається через ≈7 днів, а підвищення Hb на 20 г/л у разі правильного діагнозу та правильного лікування настає протягом ≈3 тиж.

Препарати заліза для внутрішнього застосування краще поєднувати з невеликими дозами аскорбінової кислоти, оскільки вона покращує всмоктування заліза.

Переваги лікування пероральними препаратами заліза:

- при пероральному прийомі препаратів заліза рівень Hb підвищується на 2-4 дні пізніше, ніж у разі парентерального введення;
- пероральний прийом препаратів заліза, на відміну від парентерального, вкрай рідко спричиняє серйозні побічні ефекти;
- пероральний прийом препаратів заліза, навіть у разі неправильного діагнозу – за помилкового трактування анемії як залізодефіцитної, не зумовлює розвитку гемосидерозу.

Загальні принципи корекції залізодефіциту та терапії залізодефіцитної анемії при вагітності

Профілактика:

- ✓ протягом усієї вагітності + 3 міс після пологів – від 27 мг/день (Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США – FDA);
- ✓ замісна терапія: переважне лікування – пероральні препарати;
- ✓ терапія залізодефіцитної анемії – не менш як 200 мг/добу при легкому ступені (90-105 г/л);
- ✓ контроль параметрів крові – збільшення Hb на не менш як 10 г/л через 14 днів;
- ✓ парентеральне введення при тяжкій анемії в II-III триместрі;
- ✓ продовження терапії 2-3 міс після нормалізації показників периферичної крові.

Ускладнення в разі прийому пероральних препаратів заліза:

- від 10 до 20% пацієнтів скаржаться на нудоту, дискомфорт в епігастрії та/або блювання після прийому пероральних препаратів заліза;
- поява закрепи;
- чорні випорожнення (можна сплутати з меленою);
- доцільно спробувати зменшити дозу елементарного заліза;

● краще титрувати дозу заліза до того рівня, при якому шлунково-кишкові симптоми стають прийнятними: починають лікування з 1/2-1/3 від дози, що планується, з повільним підвищенням;

● можливий перехід із таблеток на питний розчин.

Показання до парентеральної терапії препаратами заліза:

- тяжка залізодефіцитна анемія;
- виражені побічні реакції на пероральні препарати заліза, особливо при ураженні шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба, гастрит, грижа стравохідного отвору діафрагми, хвороба Крона);
- на тлі терапії еритропоетином (ЕПО) у хворих з анемією та тяжкою хронічною хворобою нирок;
- у разі синдрому мальабсорбції: наприклад, за целіакії;
- необхідність швидкого насичення організму залізом (планується оперативне втручання);
- психічні розлади, відсутність або порушення свідомості.

Перевищення дози та частоти введення, котрі рекомендовані виробником, може зумовлювати небажані побічні реакції. Насичення трансферину залізом і феритин – корисні дослідження для оцінки ефективності терапії та прийняття рішень щодо повторних інфузій за винятком випадків функціонального залізодефіциту. Хворим із функціональним залізодефіцитом, що отримують ЕПО, може знадобитися введення препаратів заліза, незважаючи на нормальні лабораторні показники. Адекватне супроводження препаратами заліза покращує відповідь на ЕПО та сприяє зниженню дози. Адекватна терапія препаратами заліза дає змогу уникнути гемотрансфузій у більшості хворих із залізодефіцитною анемією.

Трансфузії еритроцитів тільки за життєвими показаннями:

- тяжка залізодефіцитна анемія з різко вираженими явищами гіпоксії;
- анемічна прекома та кома;
- кисневе голодування тканин за тривалої кровотечі;
- тяжка анемія у хворого, що потребує екстреної операції;
- гостра анемія, спричинена масивною крововтратою (травма, операція, шок, пологи).