

А.Л. Верткин, д.м.н., профессор, Н.О. Ховасова, к.м.н., Е.Д. Ларюшкина, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, РФ

Железодефицитная анемия на амбулаторном этапе

Снижение уровня гемоглобина (Hb) регистрируется практически у каждого 3-го жителя планеты. При этом анемия не только влияет на качество жизни, но и обуславливает неблагоприятный прогноз для пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями.

Анемия наиболее часто ассоциирована с хроническими заболеваниями, за исключением острых постгеморрагических анемий, поэтому ведение данного состояния является прерогативой амбулаторного этапа. Однодневный скрининг пациентов, обратившихся в поликлинику к участковому терапевту в связи с различными причинами, позволил выявить 17,2% пациентов, имеющих низкий уровень Hb. При этом более чем в 80% случаев анемия была диагностирована впервые, в 70% случаев – средней тяжести. Эти данные позволяют судить о том, что проблеме анемии на амбулаторном этапе уделяется недостаточное внимание. Это подтверждается и тем, что во многих амбулаторных картах участковый терапевт, несмотря на наличие низких цифр Hb в анализе крови, не выносит анемии в диагноз. Реальное количество пациентов с анемией на амбулаторном этапе неизвестно, официальная статистика таких больных не ведется, что обусловлено кодированием только основного заболевания, в то время как анемия является преимущественно осложнением. Среди всех анемий наиболее часто встречается микроцитарная. В группе микроцитарных анемий лидирует железодефицитная.

Анемия – это не просто снижение уровня Hb, которое сопровождается ухудшением качества жизни и проявляется слабостью, снижением работоспособности, повышенной сонливостью, учащенным сердцебиением. Это независимый фактор риска инфаркта миокарда и госпитальной летальности для мужчин и серьезных сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции. Анемия и обусловленная ею системная гемическая гипоксия усугубляют течение любого сосудистого заболевания и ухудшают его прогноз. Так, по нашим данным, у пациентов с анемией средней и тяжелой степени риск развития инфаркта миокарда и его осложнений был достоверно выше, чем у больных с незначительным снижением Hb или его нормальным уровнем (93,7 и 97,3% против 84,2 и 78,4% соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, сниженный уровень Hb ограничивает лекарственную терапию больного с сосудистой патологией, в частности прием ключевых препаратов – антиагрегантов и антикоагулянтов.

Фрамингемское исследование показало, что анемия является независимым фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также более тяжелого ее течения (высокий функциональный класс, сниженная переносимость физических нагрузок, когнитивные нарушения, низкое качество жизни). В исследовании SOLVD показано, что снижение гематокрита на 1% увеличивает общую смертность больных ХСН на 2,7%. При этом более тяжелый функциональный класс ХСН по NYHA (New York Heart Association) ассоциировался с более низким уровнем Hb и высоким уровнем креатинина (хроническая почечная недостаточность – ХПН). Сочетание ХСН, анемии и ХПН D.S. Silverberg и соавт. назвали кардиоренальным анемическим синдромом, каждая из 3 составляющих которого ухудшает течение остальных двух.

Клинический пример 1

Пациентка Г. 83 лет наблюдалась в одной из поликлиник с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз». Постоянная форма фибрилляции предсердий на фоне атеросклероза коронарных артерий, гипертонической болезни 3 стадии очень высокого риска. Последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. В амбулаторной карте в анализе крови от сентября 2012 г. уровень Hb 110 г/л, что соответствует анемии легкой степени. Однако в амбулаторной карте трактовка этих изменений отсутствует, лечения не назначено. Следующий анализ крови пациентке был выполнен в феврале 2013 г., уровень Hb составил 81 г/л. Иными словами, в течение 6 мес уровень Hb прогрессивно снижался без соответствующей реакции терапевта. Через месяц больная умерла дома. На секции сосудистый диагноз был подтвержден. Причина смерти – желудочно-кишечное кровотечение из острых эрозий и язв слизистой оболочки желудка. На наш взгляд, анемия стала одним из ключевых факторов неблагоприятного исхода, усугубив и без того имеющуюся ишемию слизистой оболочки желудка, что привело к образованию острой язвы и фатальному желудочно-кишечному кровотечению.

С появлением и повсеместным распространением автоматических анализаторов для определения показателей общего анализа крови наиболее важны в клинической и лабораторной практике две классификации анемии.

По степени тяжести (уровню Hb):

- легкая – 90–120 г/л у женщин; 90–130 г/л у мужчин;
- средней тяжести – 70–90 г/л;
- тяжелая – <70 г/л.

По размеру эритроцитов (показатель MCV – mean corpuscular volume):

- микроцитарная – MCV <80;
- нормоцитарная – MCV 80–100;
- макроцитарная – MCV >100.

В соответствии с параметром MCV понятна классификация анемии по механизму развития и становится ясным необходимый диагностический поиск (табл. 1).

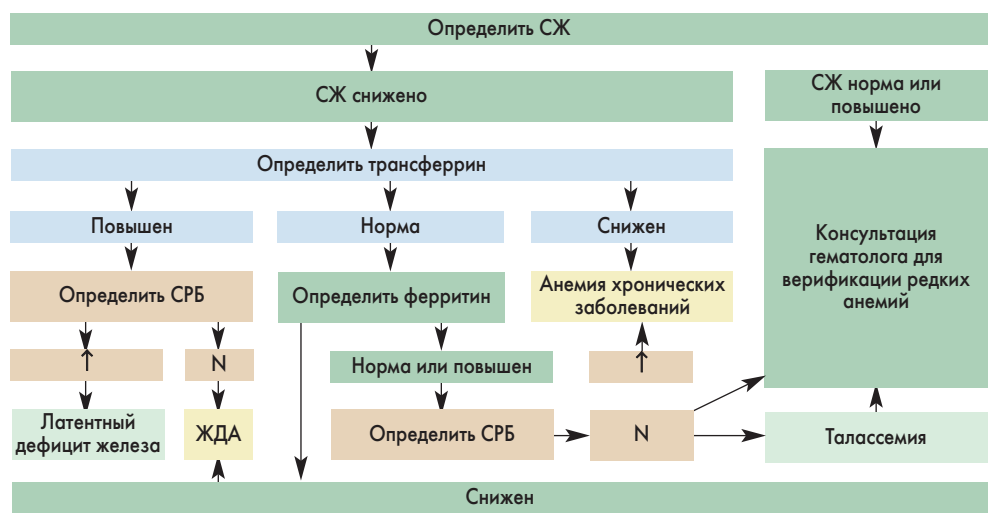
Диагностика анемии включает 2 этапа – определение вида анемии и диагностику причины, приведшей к снижению Hb.

На первом этапе после обнаружения низкого уровня Hb необходимо оценить показатель MCV, в зависимости от которого выстраивается дальнейший алгоритм действий врача (рис. 1).

Стоит обратить внимание на следующее: при выявлении микроцитарной анемии, сопровождающейся нормальным или повышенным уровнем сывороточного железа, участковый терапевт не должен обследовать больного, последнего необходимо сразу направить на консультацию к гематологу, т. к. в данном случае речь идет о редких наследственных анемиях. С другой стороны, если микроцитарная анемия сопровождается низким уровнем сывороточного железа,

Микроцитарная (MCV <80)	Нормоцитарная (MCV 80–100)		Макроцитарная (MCV >100)
Железодефицитная анемия Анемия хронических заболеваний Другие редкие анемии (талассемия, сидеробластная анемия)	С увеличением эритропоэза в костном мозге: • гемолиз; • острая кровопотеря	Со снижением эритропоэза: • лейкоз; • миелома; • апластическая анемия Нарушения синтеза эритропоэтина: • болезни почек; • болезни печени; • хронические заболевания	Мегалобластная: • В ₁₂ -дефицитная анемия; • фолиеводефицитная анемия; • лекарства и токсины Немалобластная: • алкогольная висцеропатия; • заболевания печени; • ХОЗЛ Миелодиспластический синдром

Примечание: ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких.



Примечания: СЖ – сывороточное железо; СРБ – С-реактивный белок.

Рис. 1. Алгоритм действий врача при диагностике микроцитарной анемии

участковый терапевт должен определить другие показатели обмена железа (трансферрин, ферритин) для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии хронических заболеваний.

Алгоритм при нормоцитарной анемии представлен на рисунке 2.

Алгоритм действий врача при выявлении макроцитарной анемии представлен на рисунке 3.

Помимо диагностики вида анемии, важен второй этап диагностического поиска, направленный на выявление причины, приведшей к снижению уровня Hb. Как показал ретроспективный анализ, на амбулаторном этапе диагностические методы для выявления причины анемии применяются примерно у половины больных и только 7,7% пациентов для уточнения причины снижения Hb госпитализируются в стационар.

Одной из самых распространенных анемий в практике участкового терапевта

является ЖДА – клинко-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза Hb в результате дефицита железа, который развивается на фоне различных патологических или физиологических процессов, и проявляющийся признаками анемии и сидеропении.

Содержание железа в организме зависит от его всасывания. Наибольшая часть железа всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишках, хотя при выраженном железодефиците даже толстая кишка способна к всасыванию железа. В пищевых продуктах растительного и животного происхождения железо содержится как в форме гема, так и в виде

двух-, трехвалентных ионов. Всасывание железа, входящего в состав гема, происходит более интенсивно, нежели всасывание неорганического пищевого железа. Трехвалентное железо в желудке должно окислиться до двухвалентного, которое лучше всасывается в энтероците. Двухвалентное железо проходит через энтероцит и в крови превращается в трехвалентное, последнее соединяется с белком-переносчиком трансферрином.

Часть железа, проникшего в энтероцит, соединяется с апоферритином, в результате чего образуется ферритин. При сидеропении в слизистой оболочке остается значительно меньше запасов железа. При избытке железа основная его часть задерживается в слизистой оболочке. Если же концентрация железа превышает в десятки и сотни раз физиологическую, всасывание ионного двухвалентного железа значительно возрастает.

Железо содержится в различных продуктах растительного и животного происхождения.

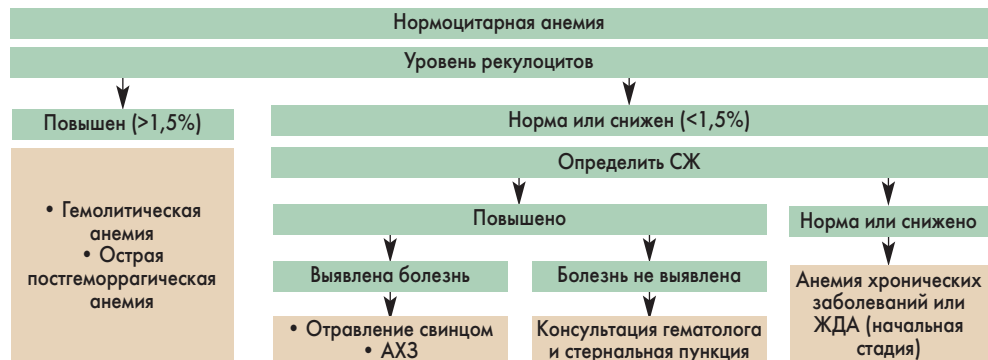


Рис. 2. Алгоритм действий врача при выявлении нормоцитарной анемии

Из растительных продуктов железо всасывается ограниченно, тогда как из продуктов животного происхождения – в гораздо больших количествах. При этом железо в составе белков, содержащих гем, всасывается интенсивнее, чем из гемосидерина и ферритина. В связи с этим железо лучше всасывается из говядины, чем из печени или рыбы.

При снижении уровня железа и развитии ЖДА появляются клинические симптомы, которые можно объединить в 2 синдрома: анемический, характерный для любого вида анемии, и сидеропенический, связанный непосредственно с дефицитом железа в организме.

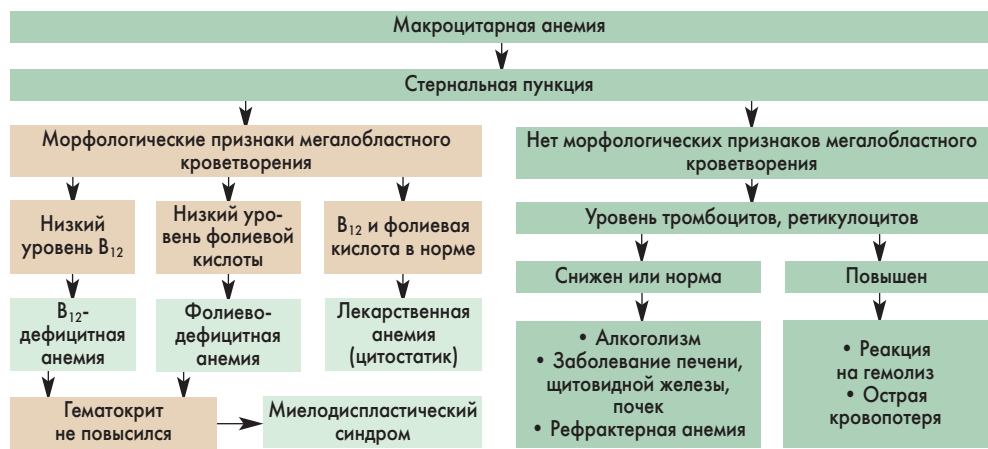


Рис. 3. Алгоритм действий врача при выявлении макроцитарной анемии

Анемический синдром характеризуется головокружением, головными болями, шумом в ушах, мельканием мушек перед глазами, слабостью, утомляемостью, снижением работоспособности, хронической усталостью, бледностью кожи и слизистых оболочек, сердцебиением, одышкой при физической нагрузке. О сидеропеническом синдроме можно говорить при наличии сухости кожи, ломкости и слоистости ногтей; появлении койлонихий, извращений вкуса и обоняния, глоссита, дисфагии, ангулярного стоматита, а также при снижении интеллектуальных возможностей и способности детей и подростков к обучению; тахикардии и диастолической дисфункции миокарда.

Для подтверждения ЖДА необходимо лабораторно определить обмен железа: уровни сывороточного железа, ферритина, трансферрина. Изолированного определения уровня сывороточного железа недостаточно, т. к. оно составляет лишь 0,2-0,5% всего запаса железа в организме; уровень сывороточного железа снижается только при выраженном дефиците железа, что не позволяет диагностировать его латентный дефицит. Норма сывороточного железа составляет 13-30 мкмоль/л у мужчин и 12-25 мкмоль/л у женщин.

Трансферрин – транспортная форма железа. Это белок апопротеин, имеющий 2 активных центра, каждый из которых может присоединить 1 атом трехвалентного железа. Трансферрин связывает железо прочно, но обратимо; норма – 2-3,8 г/л.

Ферритин – депонированное железо в клетках. Это белок апоферритин, соединенный с множеством атомов железа. На сегодня ферритин – единственный международно признанный маркер запасов железа, его норма составляет 15-20 мкг/л.

Для ЖДА характерным остается повышение в сыворотке крови уровня растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) – белков, расположенных на поверхности клеток и обеспечивающих перенос ионов железа внутрь клетки. Рецептор состоит из 2 пептидных цепей, проходящих сквозь мембрану клетки. Молекула трансферрина присоединяется к внешнему концу рецептора, после чего поглощается клеткой путем эндоцитоза. При повышенной потребности в железе увеличивается экспрессия sTfR, на поверхности клетки их становится больше. При этом внеклеточная часть рецептора подвергается расщеплению протеазами. В результате sTfR отделяется и попадает в кровь, его концентрация определяется с помощью иммуноферментного метода. Определение уровня sTfR помогает в дифференциальной диагностике дефицита железа и анемии хронических заболеваний. При ЖДА уровень sTfR существенно повышен. У пациентов с анемией хронических заболеваний уровень sTfR остается в норме.

После верификации ЖДА необходимо провести поиск причины снижения уровня Hb (табл. 2). Наиболее частой причиной ЖДА служат кровотечения различной локализации. Наибольшую распространенность для участков терапевта при ЖДА должны представлять следующие клинические ситуации: ЖДА у мужчин; ЖДА у женщин после менопаузы. Все вышеперечисленные состояния могут быть симптомом недиагностированного рака.

Клинический пример 2

Пациент 63 лет поступил в клинику в связи со случайно выявленной микроцитарной анемией. Из анамнеза известно, что месяц назад он перенес кишечную инфекцию (понос, снижение аппетита, резкое похудание, субфебрильная лихорадка в вечерние часы). Амбулаторно принимал антибактериальные препараты, пробиотики, ингибиторы протонной помпы, ферменты с незначительным эффектом. В поликлинике при обследовании было выявлено снижение уровня Hb до 78 г/л, MCV – 76, в связи с чем пациент был госпитализирован. В стационаре согласно алгоритму диагностики микроцитарной анемии определены снижение уровня сывороточного железа (6 мкмоль/л), повышение уровня трансферрина до 4,5 г/л и снижение уровня ферритина до 12 мкг/л. Таким образом, выявлена ЖДА. При дальнейшем обследовании: анализ кала на скрытую кровь положительный; СА 19,9 –

Таблица 2. Диагностика причины, приведшей к ЖДА

1. Кровотечения различной локализации						
Скрытые			Явные			
			Из половых путей	Из ЖКТ	Макрогематурия	Носовое
Гинеколог Уролог Хирург ЛОР	Кал на скрытую кровь ЭГДС Ректо- и колоноскопия УЗИ ОБП, почек и органов малого таза Онкомаркеры Ирригоскопия Рентгеноскопия желудка	Донорство Кровопотеря при гемодиализе	Гинеколог Онкомаркеры (СА 125, СА 19,9, α-ФП – яичники; TPS, РЕА, SCCA – шейка матки) УЗИ органов малого таза	Хирург ЭГДС Ректо- и колоноскопия Онкомаркеры (СА19,9, РЕА, СА 242) УЗИ ОБП	Уролог ПСА УЗИ почек, предстательной железы	ЛОР
			Миома матки Злокачественные опухоли ДМК Эндометриоз	Эрозивный гастрит Язвенная болезнь Злокачественные опухоли НЯК, геморрой	Цистит Злокачественные опухоли почек, мочевого пузыря	Болезнь Рандю-Ослера
2. Повышенное и конкурентное потребление железа						
Конкурентное потребление			Повышенное потребление			
<ul style="list-style-type: none"> Глистная инвазия Опухоли 			<ul style="list-style-type: none"> Беременность Подростки Спортсмены 			
3. Нарушение всасывания						
Патология желудка			Патология кишечника			
<ul style="list-style-type: none"> Анамнез ЭГДС Анализ желудочного сока 			<ul style="list-style-type: none"> Резекция кишечника Целиакия, спру Энтериты 			
<ul style="list-style-type: none"> Резекция желудка Атрофический гастрит 			<ul style="list-style-type: none"> Анамнез Видеоэнтероэндоскопия Консультация гастроэнтеролога (назначение специальных методов исследования для верификации вида нарушения всасывания) 			
4. Недостаток железа в пище						
Пищевые пристрастия (чай, кофе, вино, богатые кальцием продукты снижают всасывание железа)			Диеты, анорексия			
			<ul style="list-style-type: none"> Психиатр Диетолог 			

Примечания: ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; ПСА – простатспецифический антиген; СА – раковый антиген; УЗИ – ультразвуковой исследование; ОБП – органы брюшной полости; SCCA – squamous cell carcinoma antigen; TPS – Tissue Polyprotein Specific antigen.

6128 ЕД/мл, УЗИ ОБП: очаговые изменения печени; ректоскопия: опухоль прямой кишки, взята биопсия, по результатам которой диагностирована умеренно дифференцированная аденокарцинома. Пациент переведен в специализированное учреждение для дальнейшего лечения.

Лечение

После верификации основной причины ЖДА необходимо начать ее лечение. Этиологическое лечение заключается в устранении причины, а в качестве патогенетической терапии применяются препараты железа.

При этом следует понимать, что:

- диетой восстановить запасы железа в организме нельзя, т. к. всасывание железа из пищи ограничено (максимальное количество железа, которое может всосаться из продуктов питания, – 2,5 мг/сут, тогда как из препаратов железа его всасывается в десятки раз больше);

- для лечения ЖДА должны использоваться преимущественно препараты железа для приема внутрь;

- показания к парентеральному приему препаратов железа – тяжелая ЖДА; переносимость пероральных препаратов железа; нарушение всасывания, необходимость быстрого насыщения организма железом (предполагаемое оперативное вмешательство).

Несмотря на то что парентеральное введение препаратов железа быстрее повышает уровень Hb, прибегать к нему следует в отсутствие угрозы жизни только при нарушении всасывания. Препараты железа для парентерального введения часто вызывают тяжелые аллергические реакции. При внутримышечном введении возможно формирование инфильтратов и абсцессов. Ошибочное назначение препаратов железа парентерально способствует развитию гемосидероза паренхиматозных органов, тогда как вероятность последнего значительно ниже при приеме препаратов железа внутрь;

- трансфузия эритроцитов должна проводиться только по жизненным показаниям – в случае тяжелой анемии с резко

выраженными явлениями гипоксии; анемической прекомы и комы; кислородного голодания тканей при продолжающемся кровотечении; тяжелой анемии у пациента, нуждающегося в экстренной операции; острой анемии, вызванной острой кровопотерей (при травме, операции, родах, шоке) 30% объема циркулирующей крови;

- контроль эффективности лечения оценивается по наличию ретикулоцитарного криза, нормализации Hb и показателей обмена железа.

Все препараты железа делятся на содержащие двух- или трехвалентное железо (табл. 3). Между этими двумя группами препаратов существует несколько принципиальных отличий. Препараты двухвалентного железа существуют в виде неорганических солей и, следовательно, имеют низкомолекулярную массу, тогда как препараты трехвалентного железа – соли, связанные с высокомолекулярным полисахаридным или белковым комплексом. Благодаря такой высокомолекулярной оболочке препараты трехвалентного железа не обладают локальным раздражающим эффектом на слизистую оболочку тракта и, соответственно, не вызывают его эрозивно-язвенного поражения.

Из-за высокой молекулярной массы и большого размера молекулы всасывание трехвалентного железа является энергозатратным, а потому контролируемым процессом; всасывание низкомолекулярных соединений двухвалентного железа, напротив, происходит быстро, но бесконтрольно – путем простой диффузии. В связи с разными механизмами всасывания при применении трехвалентного железа невозможны передозировка и отравление, тогда как при приеме препаратов двухвалентного железа из-за быстрого и неконтролируемого поступления железа могут выделяться нерастворимые осадки невосстановленного железа, что проявляется потемнением и пожелтением эмали зубов и металлическим привкусом во рту. Эти симптомы зачастую служат причиной отказа пациентов с ЖДА от терапии препаратами железа.

Таблица 3. Классификация препаратов железа

Препараты железа			
Ионные препараты Fe ²⁺		Неионные препараты Fe ³⁺	
Соли железа	Препараты	Железосодержащие комплексы	Препараты
Сульфат железа	Сорбифер Фенюльс Ферроплекс Актиферрин Тардиферон Ферро-фольгамма	Железа протейн сукцинилат + фолиновая кислота	Ферлатум Фол
		Железа протейн сукцинилат	Ферлатум
Фумарат железа	Ферретаб	Железополимальтозный комплекс	Мальтофер Мальтофер Фол Феррум Лек Монофер Космофер
Хлорид железа	Гемофер	Железа гидроксидсахарозный комплекс	Венофер Ликферр Фермед

Препараты трехвалентного железа не обладают окислительным эффектом, в то время как окисление двухвалентного железа в трехвалентное в процессе переноса белком трансферрином сопровождается перекисным окислением липидов (ПОЛ). Отсутствие ПОЛ предотвращает окисление атерогенных фракций липопротеинов и образование свободных радикалов, что немаловажно для пациентов с сосудистой патологией.

В обмене железа и его регуляции принимает участие трехвалентное железо. При нормальном содержании в организме железа значительная часть его проходит через слизистую оболочку тонкой кишки в ток крови, определенная часть задерживается в слизистой оболочке. При недостатке железа в слизистой оболочке задерживается значительно меньшая его часть, основная оказывается в плазме. При избытке железа в организме основная часть железа, проникшего в слизистую оболочку, в ней и задерживается. В дальнейшем эпителиальная клетка, наполненная железом, продвигается от основания к кону ворсинки, затем слущивается и выделяется с калом вместе с невосстановленным железом. При этом доказано, что прием больших доз препаратов Fe²⁺ при железодефиците не может приводить к избытку железа, т. к. его излишки элементарно не усваиваются организмом. Любому врачу следует помнить, что трехвалентное железо умеренно всасывается в физиологических концентрациях и абсолютно не всасывается в избыточных.

При патологии двухвалентное железо из-за нарушения всасывания не может попасть в энтероцит и, соответственно, в кровоток, тогда как трехвалентное железо путем активного транспорта независимо от нарушения процессов всасывания обязательно поступает в кровоток, что приводит к устранению анемии.

Препараты трехвалентного железа, имеющие высокомолекулярную оболочку, благодаря последней практически не взаимодействуют с другими лекарственными средствами, что немаловажно в связи с высокой распространенностью коморбидных состояний.

Как известно, динамику лечения ЖДА препаратами железа необходимо лабораторно контролировать с учетом следующих критериев.

- Изменение содержания ретикулоцитов. Ретикулоцитарный криз (увеличение ретикулоцитов до 10-20%) выявляется на 3-7-е сутки от начала лечения препаратами железа.

- Прирост уровня Hb. Начинается с 5-х суток при правильном лечении. Если в течение указанного периода прирост Hb отсутствует, это говорит о плохом усвоении препаратов железа. Нормальным считается прирост Hb на 1% в сутки, или на 0,15 г/сут.

- Восстановление числа эритроцитов и цветового показателя за месяц.

Статья печатается в сокращении.
Фарматека, 2014, № 10.