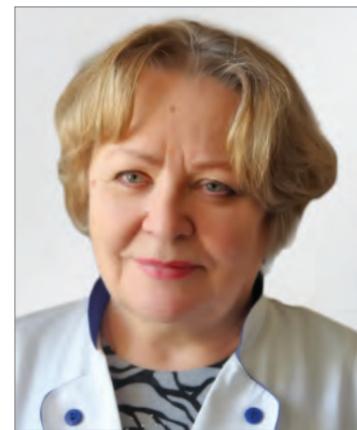


С.А. Гусева, д.м.н., профессор, кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев



С.А. Гусева

Женщины 40-55 лет и железодефицитная анемия: особенности течения, диагностики и лечения

Среди медиков укоренилось мнение, что железодефицитная анемия (ЖДА) чаще встречается во время и после беременности. Многие из них иногда не принимают во внимание, что дефицит железа (ДЖ) может являться серьезной проблемой для женщин в возрасте 40-55 лет. Вероятно, поэтому в доступной литературе практически отсутствуют работы, посвященные данному вопросу.

Известно, что период между 40 и 55 годами, включающий менопаузу, перименопаузу и постменопаузу, оказывает большое влияние на здоровье и качество жизни женщины, поскольку сопровождается значительной вариабельностью гормональных уровней, нарушениями менструального цикла с повышенным риском обильных маточных кровотечений. Кроме того, представительницы данной возрастной группы часто ведут нездоровый образ жизни (диеты с целью похудения, отсутствие физической активности либо, наоборот, интенсивные физические нагрузки). В дальнейшем наблюдаются изменения в физическом и ментальном благополучии и усталость, негативно влияющие на качество жизни. Часто указанные нарушения связаны с ДЖ.

Этой клинической и общественной проблеме был посвящен симпозиум под названием «Женщины 40-55 лет: клинические соображения и качество жизни», состоявшийся в рамках 15-го Всемирного конгресса Международного общества менопаузы в сентябре прошлого года в Праге. Целью участников мероприятия было выяснить, почему в этот переходный период в жизни женщины необходим тщательный контроль уровня железа, и аргументировать, как коррекция ДЖ может повлиять на восстановление качества жизни. По материалам симпозиума в 2017 г. опубликован обзор А. Firquet и соавт.

Клинический случай

Пациентка Х., 45 лет, обратилась к гинекологу с жалобами на общую слабость, ночную потливость, обильные менструальные кровопотери. На вопрос врача-гинеколога о возможных причинах нарушения ее самочувствия пациентка ответила: «...я думаю, что старею. Все меняется. Я чувствую себя очень уставшей. Несмотря на усталость, я все еще пытаюсь заниматься физическими упражнениями. Я нахожусь на очень строгой диете, иногда у меня возникает повышенная чувствительность на холод, утром просыпаюсь потной. Я всегда была позитивной, но сейчас чувствую себя подавленной, меня больше не интересует секс. У меня обильные месячные – это так неловко. Первые несколько дней я бы предпочла оставаться дома. Месячные длятся очень долго и возникают нерегулярно. Это меня очень беспокоит».

Многообразие симптомов пациентки может свидетельствовать о наличии климактерического синдрома, синдрома хронической усталости, сексуальной дисфункции, депрессии, неправильном образе жизни, аномальных маточных кровотечениях. Однако данные лабораторных исследований (снижение уровня гемоглобина (Hb) (110 г/л) и сывороточного ферритина (15 мкг/л) разрешают диагностические сомнения в пользу ЖДА, при которой наблюдаются многие из симптомов, обнаруженных у данной пациентки.

Клинические симптомы ДЖ/ЖДА являются неспецифическими для анемии любого происхождения и могут ошибочно связываться с другими состояниями. Типичные проявления ДЖ/ЖДА – слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, снижение физической и умственной активности, одышка, психоэмоциональные колебания.

Несмотря на большое количество клинических проявлений ЖДА, наиболее ощутимыми и значительно ухудшающими качество жизни у 14-33% пациентов являются слабость и снижение когнитивной функции.

Клинические проявления сидеропенического синдрома связаны с тканевым ДЖ, который вызывает нарушение функций различных органов и систем в результате снижения активности внутриклеточных железосодержащих ферментов (цитохромов). Недостаток миоглобина и дыхательных ферментов обуславливает выраженную мышечную слабость, включая ослабление сфинктеров, клиническим проявлением которого являются императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при смехе, кашле.

Познавательная (когнитивная) функция, включающая пространственные способности, внимание, память, обучение, способность рассуждать и исполнительное функционирование, у женщин репродуктивного возраста

зависит от метаболизма железа. Установлено, что такие показатели, как внимание, память и способность к обучению, у женщин в возрасте 45-50 лет с доказанным ДЖ были статистически достоверно ниже, чем у их ровесниц с нормальным уровнем железа. Подтверждением этого исследования стала работа L. E. Murray-Kolb, результаты которой свидетельствуют о нормализации когнитивной функции у женщин после ферротерапии.

Распространенность ДЖ/ЖДА

Результаты эпидемиологического исследования, опубликованные M. Levi и соавт. в 2016 г., свидетельствуют о том, что частота ЖДА среди жительниц Бельгии составляет 2,2%, Италии – 2,9%, Германии – 4%, Испании – 4,5%. Масштабное исследование SU.VI.MAX показало, что у 23% менструирующих женщин наблюдается снижение запасов железа (уменьшение содержания в сыворотке крови ферритина <15 мкг/л), у 4% из них выявлена ЖДА. Приблизительно у 5% женщин в постменопаузальном периоде наблюдалось уменьшение запасов железа и у 1% обследованных имели место клинические признаки ЖДА. Результаты исследований, проведенные Jacobsen и соавт., показали наличие у 1,3 млн жительниц Норвегии в возрасте 40-55 лет ДЖ, а у 190 тыс. – ЖДА.

Таким образом, результаты эпидемиологических исследований, проведенные в развитых странах Европы, показали, что у женщин 40-55 лет часто наблюдается как ДЖ, так и ЖДА. Именно эти данные побудили ученых Европы к определению факторов риска развития ДЖ/ЖДА (табл. 1).

Факторы риска	Относительный риск	Источник публикации
Низкое поступление железа, нарушение всасывания железа:		
• вегетарианство	1,76	24, 28
• голодание	н/д	29
• низкий индекс массы тела	1,7-2,97	30
• низкое поступление витамина С	2	31, 32
• синдром мальабсорбции	н/д	33
• чрезмерное употребление кофе, чая	н/д	34
Повышенная кровопотеря:		
• использование внутриматочных спиралей	2	26
• обильные менструации	2,6	35, 36, 37
• кишечные кровотечения	н/д	38, 39
• прием НПВП, аспирина, антикоагулянтов	2-4,2	38, 39
• донорство	5	40
• хронические воспалительные заболевания / ожирение	2	41
• инфицирование <i>Helicobacter pylori</i>	1,38-2,8	42, 43
Повышенная потребность в железе:		
• занятия спортом	2	44

Примечание: Н/д – нет данных, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Низкое потребление железа с пищей

Низкое потребление железа при соблюдении диеты с целью потери веса отмечено у большинства женщин в перименопаузальном периоде. Согласно современным рекомендациям, в организм женщины репродуктивного возраста должно поступать с пищей около 18 мг железа в сутки. В исследовании SU.VI.MAX было показано, что 93% женщин получают с пищей только 12 мг железа. Как правило, представительницы возрастной категории 40-55 лет с целью похудения исключают из диеты мясо, в связи с чем снижается поступление алиментарного железа. R. W. Wojciak показал, что двухдневное ограничение питания (менее 200 ккал/сут) каждые 8 дней в течение 48 дней ассоциировано с уменьшением содержания концентраций ферритина в крови на 28% (p<0,001) и Hb на 8% (p<0,05).

Вегетарианство

Приверженность к вегетарианству связана с увеличением вероятности ДЖ. Известно, что при соблюдении вегетарианской диеты организм получает значительное количество негемового трехвалентного железа, тогда как поступление гемового железа практически равно нулю. Известно, что негемовое железо абсорбируется хуже (1-5%) по сравнению с гемовым (25%), которое содержится в продуктах животного происхождения. A. Waldmann и соавт. установили, что у 40% женщин в возрасте до 50 лет, находящихся на вегетарианской диете, имеет место ДЖ.

Повышенная кровопотеря

Повышенная кровопотеря занимает одно из ключевых мест в патогенезе развития ДЖ/ЖДА у женщин 40-55 лет. Средняя частота обильных менструальных кровопотерь (продолжительность >7 дней при кровопотере >80 мл) в женской популяции составляет 11-13%, но с возрастом увеличивается, достигая 25% у женщин в возрасте 40-49 лет. В норме во время менструации женщина теряет 25-30 мл крови, что соответствует потере 12,5-15 мг железа. Меноррагии – одна из главных причин анемии в перименопаузальном периоде, которая часто остается недиагностированной у женщин 40-55 лет. Многие из них по различным причинам скрывают данный факт: некоторые в силу своего воспитания считают, что данные о менструации являются неловкой темой для разговора, часть пациенток верят, что обильные менструации полезны, так как очищают организм, иногда трудно количественно оценить менструальную кровопотерю. В клинической практике европейские гинекологи используют с этой целью опросник Mayo (Matteson K. A. et al.).

Определенную роль в возникновении ДЖ/ЖДА играет использование внутриматочных спиралей. Носовые, десневые кровотечения и множественные подкожные кровоизлияния (экхимозы) иногда приводят к возникновению анемии при тромбоцитопатиях, тромбоцитопениях и других геморрагических диатезах.

Заболевания ЖКТ

Причиной кровотечений у женщин 40-55 лет могут быть заболевания ЖКТ. Бессимптомные опухоли желудка и кишечника могут выступать причиной ЖДА. Выявление перечисленных заболеваний должно быть приоритетным. Злокачественные опухоли ЖКТ особенно часто наблюдаются у женщин в период менопаузы (10-17%). Сочетанная патология верхних и нижних отделов ЖКТ встречается у 1-10% пациентов.

Хронические кровопотери при заболеваниях ЖКТ обычно характеризуются небольшим объемом теряемой крови и часто незаметны для пациентов. При этом врачи разных специальностей не всегда адекватно оценивают их как причину развития ЖДА. Установлено, что в 1 мл теряемой крови содержится 0,5 мг железа, в 10 мл – 5 мг. Таким образом, даже при потере сравнительно небольшого объема крови происходит постепенное истощение запасов железа. Следует отметить, что при многих заболеваниях ЖКТ ДЖ возникает не только вследствие хронических кровопотерь, но и в результате нарушения его всасывания.

Иногда хронические кровопотери связаны с глистной инвазией (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Schistosoma*, *Trichuris trichiura* и др.). Потери крови при глистной инвазии могут составлять от 2 до 100 мл в сутки. Дополнительные потери железа у пациентов с глистной инвазией составляют в среднем 0,8-1,2 мг железа ежедневно. ЖДА может развиваться при инфицировании *Helicobacter pylori* из-за хронической скрытой кровопотери, конкурентного расходования железа бактериями, снижения концентрации аскорбиновой кислоты и повышения активности гепсидина.

Ятрогенные причины ЖДА

Использование ингибиторов протонной помпы уменьшает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, но приводит к нарушению абсорбции железа.

При длительном применении антикоагулянтов, аспирина, НПВП могут возникать скрытые кровотечения с последующим развитием ДЖ. К развитию ЖДА могут приводить кровопускания у пациентов с истинной полицитемией и вторичными эритроцитозами, проведение гемодиализа при хронической почечной недостаточности, повторные заборы крови для исследования. Возникновение ЖДА возможно при нерегламентированном донорстве крови.

Нарушение всасывания железа

На всасывание железа в кишечнике влияют соляная кислота (НСI) желудочного сока, содержащее двенадцатиперстной кишки, витамин С, скорость прохождения пищевого комка по тонкому кишечнику, потребность организма в железе (при ДЖ его всасывание выше, чем в организме с нормальным содержанием железа). Часто ДЖ вследствие нарушения процессов всасывания развивается у женщин, перенесших тотальную гастрэктомию, субтотальную резекцию желудка или ваготомию с гастрэктомией. Возникновение ЖДА при данных состояниях связано с уменьшением желудочной секреции соляной кислоты и быстрым кишечным транзитом после потери резервуарной функции желудка и выключения активных участков всасывания железа, которые находятся в двенадцатиперстной кишке.

Синдром мальабсорбции обусловлен нарушением всасывания через слизистую оболочку тонкой кишки одного или нескольких питательных веществ. Среди распространенных причин мальабсорбции – целиакия, резекция желудка, колонизация *Helicobacter pylori*, реже ключевую роль играют резекция кишечника или чрезмерный бактериальный рост. У 80% пациентов с анемией на фоне целиакии развивается ДЖ вследствие нарушения абсорбции железа и кровопотери.

Установлено, что ЖДА при воспалительных заболеваниях кишечника провоцируется многочисленными факторами. В большинстве случаев у таких пациентов регистрируется сочетание анемии хронического заболевания (АХЗ), или анемии воспаления, с ЖДА. При воспалении провоспалительные цитокины активируют выработку гепсидина. Концентрация ферритина в сыворотке крови увеличивается независимо от содержания железа, и это повышение может маскировать ДЖ. В таких случаях для подтверждения воспаления необходима оценка уровня С-реактивного белка (как правило, он повышен). АХЗ рефрактерна к монотерапии препаратами железа, так как на фоне повышенного уровня гепсидина ускоряется захват железа в энтероцитах и его трансформация в ферритин. Лечение АХЗ проводится с использованием стимуляторов эритропоэза и пероральных препаратов двухвалентного железа.

Ожирение, которое часто встречается у женщин 40-55 лет, также является фактором риска развития ДЖ, поскольку при этом происходит удержание железа в энтероцитах и макрофагах. Высокое содержание в рационе мучных изделий и уменьшение поступления железа с пищей также способны вызывать недостаточность указанного элемента у тучных женщин. Повышается потребность в железе у женщин среднего возраста, которые, заботясь о своей фигуре, начинают интенсивно заниматься спортом. У женщин-спортсменок, особенно у бегунов на длинные дистанции, ДЖ часто развивается вследствие нарушения диеты, обильных месячных или повышенной потери железа с потом, гемолиза эритроцитов, гематурии, желудочно-кишечных кровотечений. Нормы поступления железа с пищей у атлетов выше на 70%.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о многофакторности ДЖ/ЖДА. Симптомы, связанные с ДЖ/ЖДА, неспецифичны, поэтому многие пациентки их недооценивают, а порой и упускают из виду, не информируя о нарушениях врача общей практики или гинеколога. Именно поэтому европейскими экспертами был предложен в виде акронима перечень основных факторов риска ДЖ у женщин среднего возраста (DEFICIT) (табл. 2).

Таблица 2. Контрольный список DEFICIT для выявления факторов риска дефицита железа у женщин среднего возраста	
Факторы риска дефицита железа	
D	Diet – диета с целью похудения, вегетарианство, снижение содержания в рационе витамина С, повышенное потребление кофе, чая, Ca ²⁺
E	Excessive sport – интенсивные занятия спортом
F	Fatigue – усталость, слабость и другие симптомы ДЖ
I	IUD или heavy menstrual bleeding – внутриматочная спираль или обильные менструальные кровопотери
C	Celiac disease – целиакия
I	Inflammatory conditions – воспалительные заболевания кишечника, ожирение
T	Anticoagulants – прием антикоагулянтов, дезагрегантов, аспирина, НПВП, донорство

При наличии хотя бы одного фактора, приведенного в таблице 2, у женщин 40-55 лет риск развития ДЖ/ЖДА повышен. В таких случаях необходима оценка уровней Hb и ферритина.

Современные автоматизированные счетчики позволяют определять сопутствующие ДЖ изменения эритроцитов: уменьшение среднего содержания Hb в эритроцитах (МСН; норма – 28-35 пг), или гипохромия, и снижение среднего объема эритроцитов (МСV; норма – 80-100 фл), или микроцитоз. МСН является более надежным показателем, поскольку менее подвержен влияниям гемоанализаторов.

Важным тестом, позволяющим установить ДЖ, является содержание в сыворотке крови ферритина – железосодержащего белка, уровень которого отражает запасы железа в депо. В норме содержание ферритина в сыворотке крови колеблется в пределах 15-300 нг/мл.

Предположить у пациента ЖДА можно при наличии микроцитоза либо гипохромии эритроцитов, сопровождающихся типичными для ДЖ маркерами:

- уровень гемоглобина <120 г/л;
- цветовой показатель <0,7;
- МСV <80 фл;
- МСН <28 пг;
- ферритин <12-15 нг/л.

Тактика лечения

Большое внимание А. Firquet и соавт. уделили правильной коррекции ДЖ/ЖДА у женщин 40-55 лет. Установлено, что лечение анемии с помощью препаратов железа способствует уменьшению усталости, повышению физической активности и производительности труда, улучшению качества досуга, а также когнитивной функции и ощущению чувства благополучия у женщин данной возрастной группы.

Немаловажное значение при лечении ДЖ/ЖДА имеет *рациональное питание*, однако необходимо помнить, что из продуктов растительного происхождения усваивается только 3-5% содержащегося в них железа, что существенно зависит от наличия в этих продуктах факторов, усиливающих или ослабляющих всасывание. Включение в рацион пациентов фруктов, соков, которые содержат большое количество аскорбиновой кислоты, является обоснованным, поскольку аскорбиновая кислота значительно улучшает всасывание железа в кишечнике. При лечении ЖДА необходимо ограничить потребление пищевых продуктов, в состав которых входят вещества, замедляющие всасывание железа (фосфаты, оксалаты, пектины, лектины и др.). Предпочтение необходимо отдавать продуктам с высоким содержанием железа (мясо, кровяные колбасы, чечевица, сельдь и т. д.). В продуктах животного происхождения (говядина, свинина) железо содержится в форме гема, которое лучше всего всасывается (25-30%). Печень и другие паренхиматозные органы, рыба содержат железо в виде гемосидерина и ферритина, поэтому нецелесообразно рекомендовать их для диетического лечения пациентов с ЖДА. Всасывание железа, находящегося в других продуктах животного происхождения (яйца, рыба), составляет 10-15%. К сожалению, зачастую пациенты не придерживаются диетических рекомендаций.

Основной принцип терапии ЖДА состоит в устранении ее причин, однако в большинстве случаев радикально это не представляется возможным. В таких клинических ситуациях основное значение приобретает патогенетическое лечение, в первую очередь назначение железосодержащих препаратов. Всем пациентам с ЖДА показан прием препаратов железа как с целью коррекции анемии, так и для пополнения его запасов в организме.

Предпочтительно назначать препараты сульфата железа с достаточным (60-120 мг) содержанием Fe²⁺ (лучшая абсорбция) курсом 3 мес для пополнения его запасов в организме и лечения ЖДА.

Известно, что биодоступность Fe²⁺ в 3-4 раза выше, чем Fe³⁺, так как двухвалентное железо усваивается в кишечнике, а трехвалентное перед всасыванием должно трансформироваться в двухвалентную форму.

Максимальная абсорбция железа наблюдается в начале лечения: в течение первой недели усваивается в среднем 14% железа, через три недели – 7%, через 4 месяца – только 2%.

Препараты железа различаются по биодоступности, результативности и частоте возникновения негативных явлений. Хорошая переносимость – ключевой фактор, который обеспечивает приверженность к терапии. В связи с побочными эффектами пациент может прекратить прием препарата уже через пару дней, так и не достигнув нормализации Hb. Побочное действие (чаще всего тошнота, запоры, боли в эпигастральной области) обусловлено контактом железа со слизистой оболочкой

желудка. Стандартом ферротерапии, по мнению экспертов ВОЗ, является применение препаратов с медленным высвобождением железа, которые характеризуются высокой абсорбцией и хорошей переносимостью.

Тардиферон в лечении ДЖ

Исследование фармакокинетики сульфата железа (Тардиферона) в виде таблеток пролонгированного высвобождения показало, что среднее время до достижения максимальной концентрации в плазме составляет 4-6 ч, уровень железа остается повышенным до 12 ч после приема.

Эффективность сульфата железа с замедленным высвобождением (Тардиферона) подтверждена в исследовании PEARL, в которое были включены женщины с обильными маточными кровотечениями и ЖДА (Hb <102 г/л) на фоне фибриомы. Его данные свидетельствуют о том, что Тардиферон восстанавливает уровень Hb даже на фоне продолжающихся менструальных кровопотерь.

Немаловажное значение при лечении ЖДА имеет переносимость препаратов железа. В систематическом обзоре 111 исследований с участием более 1000 пациентов была проанализирована переносимость пероральных препаратов железа. Оказалось, что Тардиферон отличается самой низкой частотой желудочно-кишечных осложнений (3,7%) по сравнению с другими препаратами сульфата железа (31,6%), фумаратом железа (44,8%) и препаратами трехвалентного железа (7%) (рис.).

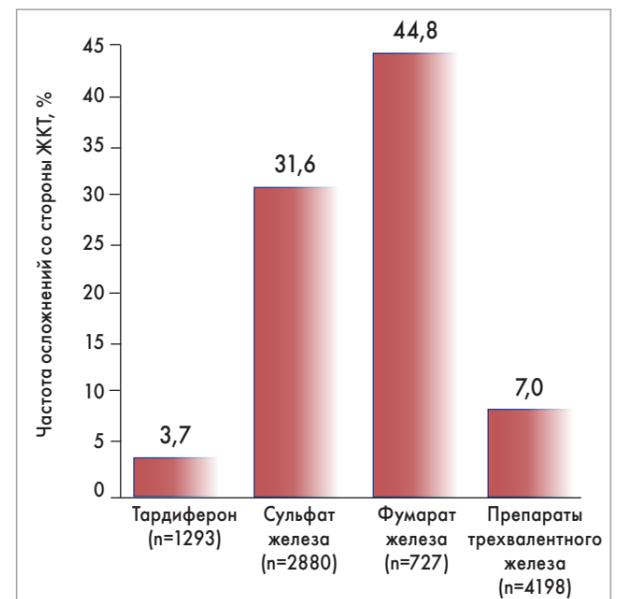


Рис. Частота осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема Тардиферона, других препаратов железа, фумарата железа и препаратов трехвалентного железа

Таким образом, данные европейских исследований свидетельствуют о высоком риске развития ДЖ/ЖДА у женщин в возрасте 40-55 лет. Причины развития ДЖ у женщин данной возрастной категории несколько, в качестве ключевой рассматривают обильные маточные кровотечения. У пациенток с ДЖ/ЖДА наблюдаются выраженная слабость со снижением работоспособности и когнитивных функций.

Первоочередные задачи врача – выявление факторов риска развития анемии, оценка уровня гемоглобина и ферритина и коррекция имеющихся нарушений с помощью препаратов железа.

Список литературы находится в редакции.

Тардиферон золотой стандарт лечения ЖДА

- Сульфат железа (II) экв. 80 мг Fe²⁺
- Самая **СОВРЕМЕННАЯ** технология замедленного высвобождения в мире
- Без аскорбиновой кислоты
- Без сахарозы

Внимание: НОВАЯ таблетка!

Таблетка меньше – глотать легче
Нежно-розового цвета

1 таблетка/день*

ТАРДИФЕРОН
Состав: 1 таблетка содержит сульфат сухой 247,25 мг, что эквивалентно 80 мг сульфата (II). Фармакологические свойства.
Тардиферон является комплексным препаратом сульфата пролонгированной д. Побочные реакции: Поширені: запор, діарея, здуття живота, абдомінальний біль, зміна кольору калу, нудота. Непоширені: аномальні кишкові випорожнення, диспепсія, блювання, гастрит. РП в Україні № ІА/2978/01/01 від 26.01.2015. Зміни внесені 22.11.2016 № 1267. Подается и сокращенно. Полная информация про препарат находится в инструкции для медицинского использования. Виробник: П'єр Фабр Медикамент Продакшн. Виробнича дільниця Проїффарм, вул. Лісе, 45500 Жієн, Франція.
*2 таблетки при тяжкій анемії.
Інформація для використання в професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками

EUROMEDEX
Представництво «Сиромедікс Франс», м. Київ, вул. Грушевського, 28/2, НТ 43.
тел. Франс: (044) 359 0 359
вхідні фармацевтичні: тел. Франс: 38 044 359 09 56
pharmacovigilance_uk@euromedex.com

Pierre Fabre Medicament