

Современные взгляды на ведение больных с железодефицитной анемией

Белорусский государственный медицинский университет, 6 ГКБ

Железодефицитная анемия (ЖДА) – гипохромная микроцитарная гипорегенераторная анемия, возникающая вследствие абсолютного снижения ресурсов железа в организме (как правило, при хронической потере крови или недостаточном поступлении железа извне), в результате чего развивается недостаточность гемоглобина (Hb) и трофические расстройства. При формулировке диагноза необходимо обязательно указывать этиологию ЖДА.

Эпидемиология. ЖДА наиболее распространенная форма анемии (80-85% от общего количества анемий). Ее наблюдают у 20 –25 % взрослого населения. У женщин ЖДА возникает значительно чаще, чем у мужчин. По разным оценкам до 20 % женщин страдает ЖДА (1,2,4).

Этиология. Хроническая потеря крови – основная причина ЖДА.

- Маточные: беременность, меноррагии, фибромиома, последняя, даже при отсутствии менструальных кровотечений, может привести к дефициту железа.
- Желудочно-кишечные: гастродуоденальные эрозии и язвы, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода и прямой кишки, язвенный колит, опухоли, дивертикулы пищевода, желудка и кишок, болезнь Менетрие (слизистая оболочка легко ранима и часто кровоточит).
- Легочные кровотечения – редкая причина дефицита железа.
- Кровотечения из почек и мочевыводящих путей, особенно при гипернефроме, раке мочевого пузыря.
- Глистная инвазия.
- Гематологические заболевания: коагулопатии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, болезнь Рандю-Вебера-Ослера.
- Васкулиты и коллагенозы.
- Алиментарные факторы: вегетарианство, голодание, недоедание, однообразная пища.
- Нарушение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте: полная гастрэктомия, резекция желудка и/или кишечника, атрофический гастрит, синдром мальабсорбции (целиакия, спру).
- Увеличение потребности организма в железе: у грудных детей, в подростковом возрасте (все виды молока содержат очень мало железа), при беременности.
- Другие причины: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гемосидероз легкого.

Патогенез. В норме с пищей поступает примерно 15 мг железа, из которого только 1 мг (10-15%) всасывается. Обязательные потери железа также составляют примерно 1 мг: через скрытое кровотечение в кишечнике (0,4-0,5 мг), десквамацию кожи и кишечного эпителия (0,2-0,3 мг). Баланс железа остается стабильным на протяжении взрослой жизни, и потери железа уравновешиваются повышением доставки железа во время абсорбции.

Транспортировка и депонирование железа выполняется специальными белками - трансферрином, трансферриновым рецептором и ферритином (3,6). Трансферрин (ТФ) представляет собой одиночную удлиненную цепь кислых гликопротеинов. Первичной функцией ТФ является перенос железа от донорского сайта к сайтам, испытывающим метаболическую потребность в железе, другим его важнейшим свойством является способность к хелатированию железа. Связывая железо, ТФ предохраняет клетки от токсического действия дериватов кислорода, таких как перекиси, гипeroxидные и гидрофильные радикалы, и от инфекции, лишая некоторых микроорганизмов возможности использовать железо для метаболических целей. ТФ синтезируется в гепатоцитах в соответствии с наличием железа в организме. В ответ на недостаточный уровень железа повышается транскрипция трансферриновой м РНК; напротив, при исчезновении недостатка железа синтез ТФ снижается. ТФ получает большую часть своего железа от Нв, катаболизированного макрофагами. Старые эритроциты захватываются макрофагами, которые освобождают железо из протопорфиринового кольца путем действия гемоксигеназы и отдают его ТФ. Сывороточный ТФ является источником железа для всех соматических клеток. Железо, полученное клетками эпителия тонкой кишки во время абсорбции и макрофагами при переваривании эритроцитов, используется в основном для целей транспорта и запасов (3).

Железо в ТФ прочно связано и не входит в клетку пассивно. Для приобретения новых молекул железа клетки используют трансферриновый рецептор – гомодимерный трансмембранный белок. Средняя величина трансферринового рецептора у здоровых мужчин и женщин составляет 5,6 мг/л, а при ЖДА – 18 мг/л. Когда уровень сывороточного ферритина падает, трансферриновый рецептор становится выше нормальных величин в соответствии с дефицитом функционального железа (3, 6).

Ферритин (Ф) – убиквитарный (вездесущий) белок, найденный не только у млекопитающих, но также у птиц, растений и бактерий. Это – водорастворимое соединение, служащее резервуаром для железа. Любое количество железа, которое является излишним для немедленной утилизации, депонируется в молекулах Ф или его агрегированной форме – гемосидерине. Большая часть резерва железа локализуется в клетках макрофагально-моноцитарной системы, особенно в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах. Железо, депонированное в этих местах, может быть мобилизовано и распределено через плазменный ТФ повсюду, где это необходимо.

Нормальный диапазон концентрации Ф в сыворотке у здоровых людей составляет от 15 до 300 мкг/л. У пациентов с дефицитом железа концентрация сывороточного Ф становится мене 12 мкг/л. Уменьшение уровня запасов железа в системе макрофагов-моноцитов является единственной причиной низкой концентрации сывороточного Ф. Этот факт является ключом к использованию этого параметра в клинической практике. Ф является основным белком депо железа (3, 5, 6).

Процесс всасывания железа происходит в проксимальных отделах тонкой кишки, причем наиболее интенсивно в дуоденальных энтероцитах. Всасывание железа регулируется несколькими путями: 1) количеством железа,

поступающего с пищей (алиментарный регулятор); 2) общим содержанием железа в организме (депо-регулятор или регулятор запасов железа); 3) активностью эритропоэза в костном мозге (эритроидный регулятор). Причины недостатка железа вызывают вначале постепенное уменьшение запасов железа из макрофагов селезенки, печени и костного мозга. После того как запасы железа использованы, концентрация железа в крови снижается, стимулируя в то же время синтез ТФ. Насыщение ТФ железом падает с 30 до 10% и ниже. Всасывание железа увеличивается в 3 раза. Однако в большинстве случаев развивается отрицательный баланс железа, наиболее выраженным проявлением которого является ЖДА. При ЖДА клетки эритрона не имеют возможности синтезировать нормальный комплект молекул Hb, в нормобластах уменьшается гемоглобинизация цитоплазмы. Уменьшается концентрация Hb в зрелых эритроцитах морфологически проявляющаяся гипохромией (3). Поскольку размер клетки частично зависит от критической концентрации Hb, это приводит к образованию не только гипохромных, но и малых по размеру эритроцитов (микроцитов). Следовательно, ЖДА будет гипохромной и микроцитарной, и уровни Hb и гематокрита – непропорционально ниже числа эритроцитов. Наблюдаются анизоцитоз, пойкилоцитоз, и иногда в крови появляются нормобласты (1,4). Период полужизни эритроцитов несколько укорочен из-за дефекта в самих клетках, а не в их окружении.

Степени тяжести анемии (по уровню Hb, г/л):

- легкая – 120-100;
- средней тяжести – 100-80;
- тяжелая – менее 80.

Клиническая картина. При недостатке железа в организме анемия проявляется не сразу. Ей предшествует длительный период латентного дефицита железа в организме без явных симптомов малокровия.

Дефициту железа, даже и при отсутствии анемии, свойственны так называемые сидеропенические (гипосидероз) симптомы: выраженные изменения кожи, слизистых оболочек, ногтей, волос, которые не встречаются при других видах анемий; мышечная слабость, извращение вкуса (патофагия – пристрастие к мелу, глине, углю, зубной пасте, льду) и запаха (патоосмия – нравится запах бензина, керосина, красок, гуталина, выхлопных газов).

При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, иногда с легким зеленоватым оттенком (отсюда название «хлороз») и с легко возникающим румянцем щек, последнее объясняется тонкостью кожи и выраженными вазомоторными реакциями. Кожа становится сухой, дряблой, шелушится, легко образуются трещины на руках и ногах. Отсутствует пигментация от загара. Волосы теряют блеск, истончаются, секутся, сереют, легко ломаются, редеют и рано седеют.

Специфичны изменения ногтей: они становятся тонкими, матовыми, уплощаются, легко расслаиваются и ломаются, появляется поперечная исчерченность. При выраженных изменениях ногти приобретают вогнутую, ложкообразную форму (койлонихия – корявые ногти).

Характерны изменения языка и полости рта. У больных снижаются вкусовые ощущения; появляются покалывания, жжение и чувство распирания в языке, особенно в его кончике. При осмотре обнаруживаются атрофические изменения

слизистой оболочки языка, иногда трещины на кончике и по краям, в более тяжелых случаях – участки гиперемии («географический язык») и афтозные изменения. Появляются трещины губ и заеды в углах рта (хейлоз), изменения зубной эмали. Зубы теряют блеск, быстро разрушаются, несмотря на самый тщательный уход за ними. При длительном применении препаратов железа зубы могут чернеть, так как железо реагирует с сероводородом, выделяющимся в кариозных полостях вследствие гниения, с образованием сульфида черного цвета (4, 7).

Нередко наблюдается синдром сидеропенической дисфагии (синдром Пламмера-Винсона), проявляющийся затруднением глотания сухой и твердой пищи и даже слюны, который сопровождается мучительными спазмами, особенно в ночное время. Пациенты вынуждены тщательно разжевывать твердую пищу. Вследствие частых поперхиваний они предпочитают есть медленно и в одиночестве. Эзофагоскопия и рентгенологическое исследование обнаруживают спастическое сужение начальной части пищевода.

Возникновение дисфагии объясняется атрофическими процессами слизистой оболочки пищевода и развитием в его проксимальном отделе трещин, нежных соединительных мембран и перемычек, а также выпадением секрета слизистой оболочки глотки и пищевода, облегчающих скольжение пищевого комка. Связь дисфагии с сидеропенией подтверждается положительным результатом лечения больных препаратами железа: дисфагия исчезает наряду с повышением Hb и возвращением железа плазмы к нормальному уровню (4, 5, 7).

У больных ЖДА возникает мышечная слабость, которая не наблюдается при других видах анемии. Мышечная слабость является следствием не только анемической гипоксии, но и выражением дефицита фермента α -глицерофосфатоксидазы, в состав которого входит железо. С мышечной слабостью связаны императивные позывы на мочеиспускание, ночное недержание мочи.

Общими симптомами для больных ЖДА могут быть одышка, сердцебиение, боль в груди, отеки, утомляемость, слабость, раздражительность, апатия, головная боль, головокружение, артериальная гипотензия. Определяются тахикардия, расширение границ относительной тупости сердца влево, анемический систолический шум на верхушке и легочной артерии. На яремных и бедренных венах выслушивается шум волчка, что объясняется гидремией и повышенной скоростью кровотока. Шумы имеют функциональный характер и исчезают вместе с устранением анемии. При тяжелой ЖДА у больных пожилого возраста может развиваться сердечно-сосудистая недостаточность (2, 4).

Проявлением ЖДА иногда является лихорадка, температура тела обычно не превышает $37,5^{\circ}\text{C}$ и исчезает после лечения железосодержащими препаратами.

Диагностика. Решающее значение при постановке диагноза ЖДА имеют данные лабораторных исследований крови, костного мозга и обмена железа.

Картина крови характеризуется наличием признаков гипохромной микроцитарной анемии. Снижается концентрация Hb. Количество эритроцитов также снижается, но в меньшей степени, чем уровень Hb. Отмечаются низкий цветовой показатель (0,7-0,5) и уменьшение средней концентрации Hb в эритроцитах. Уменьшается размер эритроцитов (микроцитоз) и их насыщенность Hb (гипохромия). В мазках крови преобладают небольшие

гипохромные эритроциты, аннулоциты (эритроциты с отсутствием Hb в центре, в виде колец), эритроциты неодинакового размера и формы (анизоцитоз, пойкилоцитоз). При тяжелых анемиях могут появляться отдельные эритробласты. Количество ретикулоцитов не изменено.

- Специфические признаки ЖДА: \propto Низкое содержание железа в сыворотке крови (норма 12,5-30,4 мкмоль/л). \propto Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (норма 30,6-84,6 мкмоль/л). \propto Низкая концентрация ферритина сыворотки крови (норма 15-300 мкг/л; отражение низкого уровня железа, депонированного в костном мозге). \propto Низкий цветовой показатель (0,7-0,5; норма 0,86-1,05).

Для диагностики ЖДА может проводиться десфераловый тест – определяют количество железа, выведенное с мочой после внутримышечного введения комплексона десферала. Этот показатель характеризует величину запаса железа в организме. У здоровых людей после введения 500 мг десферала за сутки выводится 0,8-1,3 мг железа, а при дефиците – менее 0,4 мг.

Другие гипохромные анемии (анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов, талассемии) в отличие от ЖДА протекают с высоким содержанием железа в крови и депо, которое не используется для образования гема (сидероахрезия), при этих заболеваниях отсутствуют признаки тканевого дефицита железа.

В возникновении ЖДА участвует несколько этиологических факторов, из которых наибольшее значение имеет хроническая кровопотеря. У менструирующих женщин необходимо оценить величину физиологической потери крови, провести гинекологическое обследование (выявление меноррагии, миомы матки).

Всем больным ЖДА необходимо провести эзофагогастроскопию, ректосигмо- и колоноскопию, при необходимости рентгеноскопию желудка (выявляют грыжу пищеводного отверстия диафрагмы) и ирригоскопию для установления причин кровопотери. Характерным признаком кровотечения является увеличение количества ретикулоцитов, которое не наблюдается при ЖДА другого происхождения.

Лечение. Даже легкие формы ЖДА, которые протекают с минимальной симптоматикой, требуют адекватного лечения, так как дефицит железа вызывает разнообразные неблагоприятные эффекты: усиливает накопление тяжелых металлов в организме, ухудшает развитие интеллекта. Тактика лечения за последние 20 лет изменилась. Однако остается в силе положение, что невозможно быстро устранить ЖДА без препаратов железа, лишь диетой.

Всасывание железа из пищи ограничено, его максимум 2,5 мг/сут. Из современных лечебных препаратов его всасывается в 15-20 раз больше.

При ЖДА не следует прибегать к трансфузиям эритроцитов, как это широко практиковалось раньше, без жизненных на то показаний. Реальная опасность заражения вирусами сывороточного гепатита, мононуклеоза и ВИЧ высока.

Кроме того, переливание эритроцитов иммунизирует реципиента отсутствующими у него антигенами. Это может повлиять на течение беременности в дальнейшем. В этих случаях возможны выкидыши, мертворождения, гемолитическая болезнь новорожденных. Трансфузия эритроцитов показана беременным женщинам с очень низким Hb в родах или за

1-2 дня до родов. Она не рекомендуется в более ранних сроках. Появляется потребность в трансфузии эритроцитов лишь при падении Hb ниже 40-50 г/л (3,5,6).

ЖДА следует лечить в основном препаратами железа для приема внутрь. Используются две группы препаратов железа – содержащие двухвалентное и трехвалентное железо. Наиболее известны препараты, содержащие двухвалентное железо, которое хорошо всасывается в кишечнике. Суточная доза двухвалентного железа должна составлять 100-300 мг. Для лучшей переносимости препараты железа принимают во время еды. Биодоступность (всасываемость) железа повышается в присутствии аскорбинвой кислоты (примерно в 20 раз).

Препараты двухвалентного железа: железа фумарат (65 мг железа), мальтофер (100 мг), сорбифер дурулес (100 мг), тардиферон (80 мг), ферроградумет (105 мг), хеферол (100 мг), ферроплекс (10 мг). При приеме возможны диспепсические расстройства: жидкий стул, боли в животе. В этом случае отменяют препарат железа на несколько дней. После прекращения диспепсических явлений вновь назначают препараты железа в половинной суточной дозе.

Препараты трехвалентного железа (мальтофер и др.) практически лишены побочных эффектов, за сутки всасываются они больше, но пока находятся на стадии клинических испытаний.

Действие препаратов железа проявляется не ранее, чем через 3 недели, а состояние больных начинает улучшаться уже через 5-6 дней от начала лечения, содержание ретикулоцитов повышается через 8-12 дней, содержание Hb возрастает через 2,5-3 недели, но нормализация наступает через 1-1,5 месяца. Для пополнения запасов железа в организме необходима длительная поддерживающая терапия малыми дозами того же препарата. Заканчивают прием препарата после нормализации уровня ферритина. Чем более выражена исходная анемия, тем больше следует продолжать прием препаратов железа. Парентеральное введение препаратов железа связано с риском развития аллергических реакций, в том числе анафилактического шока, и поэтому оно проводится по строгим показаниям: при выраженном энтерите, при обширных резекциях кишок, при выраженной непереносимости пероральных препаратов. Имеются следующие препараты: ферковен (для внутривенного введения), фербитол, жектофер (для внутримышечного введения), феррум Лек и оксиферрискарбон натрия (для внутривенного и внутримышечного введения). Кроме аллергических реакций, они могут вызвать инфильтраты при внутримышечном введении.

госпитализация показана при выраженной ЖДА с признаками гипоксии (тахикардия, тахипноэ), а также при продолжающемся кровотечении или подозрении на скрытое кровотечение.

Таким образом, ЖДА – широко распространенные болезни, при которых снижено содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина, а в дальнейшем и эритроцитов, возникает гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. Неосложненная ЖДА хорошо реагирует на терапию современными

препаратами железа для приема внутрь в сочетании с аскорбиновой кислотой, не требует для лечения переливаний эритроцитарной массы.

Литература

1. Гусева, С. А. Болезни системы крови / С. А. Гусева, В. П. Вознюк, М. Д. Бальшин. К.: Логос, 2001. 542 с.
2. Болезни крови у пожилых / под ред. М. Дж. Денхема, И. Чанарина. М.: Медицина, 1989. 352 с.
3. Гематология / О. А. Рукавицин [и др.]. СПб.: ООО «Д.П.», 2007. 912 с.
4. Кассирский, И. А. Клиническая гематология / И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев. М.: Медицина, 1970. 780 с.
5. Клиническая гематология / А. Ф. Романова [и др.]. К.: Медицина, 2006. 456 с.
6. Руководство по гематологии / под ред. акад. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2007. 1275 с.
7. Смирнов, А. Н. Болезни крови / А. Н. Смирнов. М.: Энциклопедия, 2005. 464 с.