

А. А. Бова, В. В. Валувевич, А. С. Рудой

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»

В статье представлены современные методы диагностики и лечения железодефицитной анемии, а также рассматриваются вопросы профилактики и диспансерного динамического наблюдения.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, тесты феррокинетики, препараты железа.

A. A. Bova, V. V. Valuyevich, A. S. Rudoy

IRON DEFICIENCY ANEMIA: DIAGNOSIS, TREATMENT, PREVENTION

Modern methods of diagnosis and treatment of iron deficiency anemia are presented in the article, and also questions of prevention and dispensary dynamic monitoring are considered.

Keywords: iron deficiency anemia, ferrokinetics tests, iron therapy.

Основными причинами анемий являются: дефицит железа (ДЖ) – 29%, хронические заболевания – 27%, острая кровопотеря – 17,5%, гемолиз – 17,5%. Другими причинами обусловлены 9% анемий [5].

Анемия – это клинико-лабораторный синдром, при котором уровень гемоглобина (Hb) <130 г/л у взрослых мужчин, <120 г/л у взрослых небеременных женщин и <110 г/л у беременных, а количество эритроцитов (Red Blood Cells – RBC) снижено или может быть в норме [5, 6].

При ряде анемий возникают некоторые специфические синдромы: на фоне железодефицитной анемии (ЖДА) – сидеропенический, при дефиците витамина В₁₂ – неврологические симптомы, при гемолитических анемиях – признаки внутриклеточного или внутрисосудистого гемолиза, при апластической анемии – осложнения цитопений (геморрагии, инфекции).

При дифференциальной диагностике анемий большое значение имеют проявления, связанные с их этиологией: анамнестические или актуальные признаки острой или хронической кровопотери, поражения желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, инвазия широким лентецом), хронические заболевания (воспалительные, эндокринные, заболевания печени, почек, злокачественные опухоли, инфекции), алкоголизм и др. Анамнез жизни также играет значительную роль в установлении вида или причины анемии, включая национальность, наследственность, место жительства, контакт с вредными веществами. Поскольку установить вид анемии при первом контакте с больным затруднительно, особенно на фоне полиморбидности, алгоритм дифференциальной диагностики начинается с оценки объема эритроцитов [5].

Классификация. Морфологическая классификация анемий основана на среднем объеме эритроцитов – MCV (Mean Corpuscular Volum), нормальный показатель составляет 76–96 фемтолитров (1 фл = 1 мкм³) и среднем содержании Hb в одном эритроците MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin). По MCV анемии подразделяются на микроцитарные, макроцитарные и нормоцитарные (табл. 1), а по MCH – на нормохромные (MCH = 28–32 пикограмм в одном эритроците); гипохромные (MCH <28 пг); гиперхромные (MCH >31 пг). Нормальный показатель MCH характерен для острой постгеморрагической, гемолитической и апластической анемий. Важным дополнительным методом диагностики при макроцитарных анемиях является исследование миелограммы.

Одной из наиболее часто встречающихся анемий является **ЖДА**, возникновение которой связано с дефицитом Fe в организме из-за нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь.

ЖДА диагностируется чаще всего у маленьких детей и женщин детородного возраста. В странах Европы и Северной Америки этим заболеванием страдают 10–20% женщин детородного возраста, в Африке, Латинской Америке и Азии – 50–60%. Вероятность развития ЖДА у женщин, имеющих обильные менструации, достигает 80%. У женщин в менопаузе частота ЖДА такая же, как и у мужчин (3–4%). В РФ заболеваемость ЖДА на 100 тыс. взрослого населения (18 лет и старше) составляет 119–124, при этом она выявляется у 10–25% женщин, у 3–6% мужчин.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз анемий по показателю MCV [5]

Вид эритроцитов	Микроциты	Макроциты		Нормоциты
MCV	<76 фл	>96 фл		6–96 фл
Миелограмма		Мегалобластное кроветворение	Нормобластное кроветворение	
Диагноз	ЖДА Анемия хронического заболевания (АХЗ) Талассемии Сидеро-бластная анемия	Дефицит витамина В ₁₂ или фолиевой кислоты	Алкоголизм Высокий ретикулоцитоз при гемолизе Болезни печени Гипотиреоз Влияние лекарств, в т.ч. азатиоприна	Острая кровопотеря АХЗ Хроническая почечная недостаточность Аутоиммунные ревматические болезни Инфильтрация/фиброз костного мозга Эндокринные заболевания Гемолитические анемии

Тип анемии в зависимости от регенераторной активности костного мозга определяют по уровню ретикулоцитов. Нормальное количество ретикулоцитов – 0,5–2,0% (или 5–20‰) в пересчете на 100 (1000) эритроцитов. Кинетическая классификация делит анемии на гипорегенераторные (апластическая анемия, дефицитные анемии, АХЗ, снижение продукции эритропоэтина и др.) и регенераторные (гемолитические анемии, постгеморрагическая).

В основу деления анемий по степени тяжести положен уровень Hb в крови: >90 г/л – анемия легкой степени; 90–70 г/л – анемия средней степени; <70 г/л – анемия тяжелой степени.

В клинической практике используется этиопатогенетическая классификация анемий по Л. И. Дворецкому и П. А. Воробьеву от 1994 г. (рис. 1).

Этиопатогенез. Причины ЖДА [5]:

1. Повышенные потери Fe: меноррагии, роды (наиболее частая причина у молодых женщин); желудочно-кишечные кровотечения при гастродуоденальной язве, раке желудка, толстой или прямой кишки, анальной трещине; воспалительные заболевания кишечника; аномальные кровеносные сосуды в кишечнике (ангиодисплазия); инвазия анкилостомой.

2. Снижение потребления Fe: мальабсорбция (при целиакии, резекции желудка или тонкого кишечника, инфекции *H. Pylori*, аутоиммунном атрофическом гастрите); вегетарианская диета; недоедание; пожилой возраст.

3. Повышенная потребность в Fe: беременность, лактация; быстрый рост в пубертатном периоде; терапия эритропоэтином.



Рис. 1. Этиопатогенетическая классификация анемий [1]

Суточная потребность организма составляет 15–30 мг Fe, в среднем – 18 мг. У беременных эта величина возрастает до 30–60 мг в сутки. При этом в организме существуют достаточно большие запасы Fe в депо. У женщин этот запас в несколько раз меньше, чем у мужчин: если организм взрослого мужчины содержит около 5,0 г Fe, то организм женщины только 2,0 г. Обычно ДЖ возникает при физиологически возросших потерях Fe в организме. В норме человек теряет 1-2 мг Fe в сутки, в то время как женщины во время менструации – до 2,5 мг, во время беременности – до 3 мг, в период лактации около 2,5 мг в сутки. ЖДА развивается постепенно, т.к. возросшие затраты длительно компенсируются запасами Fe в депо организма. Поэтому имеется латентный период, когда при повышенной потере Fe еще не развивается ЖДА [1].

Клиника ЖДА вариабельна и зависит от степени тяжести анемии, скорости развития, возраста, кардиоваскулярного резерва.

Выделяют наиболее частые синдромы:

– **анемический синдром** – симптомокомплекс, включающий общую слабость, повышенную утомляемость, сонливость, головокружение, бледность кожных покровов и слизистых, одышку, сердцебиение, боли в области сердца, признаки сердечной недостаточности;

– **сидеропенический синдром** – симптомокомплекс, включающий сухость и бледность кожных покровов, синеву склер, ломкость, слоистость и поперечную исчерченность ногтей, койлонихии, расслаивание кончиков волос, извращение аппетита, обоняния, ангулярный стоматит (заеды в уголках губ), глоссит, атрофический гастрит с диспепсией, раздражительность, беспокойство и головные боли.

Диагностика. Разная степень ДЖ характеризуется различными изменениями лабораторных тестов [5]:

1. **Латентный ДЖ:** снижение уровней ферритина, сывороточного Fe, увеличение содержания трансферрина и числа растворимых рецепторов к трансферрину, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС); в костном мозге снижено количество сидеробластов; эритроцитарные показатели (Hb, RBC, MCV, MCH – среднее содержание Hb в эритроците, MCHC – средняя концентрация Hb в эритроците) обычно в норме или слегка снижены, показатель анизоцитоза – ширина распределения эритроцитов (RDW) немного повышен.

2. **Регенераторная стадия ЖДА:** RBC в норме, снижены показатели Hb, MCV (<80 фл), MCH (<27 пг), MCHC (<300 г/л), RDW в норме или повышен, эритроцитарная гистограмма смещена

влево, СОЭ обычно в норме; в мазке – микроанизоцитоз, гипохромия, могут встречаться мишеневидные RBC, овалциты, число ретикулоцитов в норме или немного повышено, возможен тромбоцитоз, реже тромбоцитопения; в костном мозге гиперплазия эритроидного ростка до 40–60%, торможение гемоглобинизации (индекс эритрокариоцитов <0,5), снижено количество сидеробластов.

3. *Гипорегенераторная стадия ЖДА*: снижение RBC и эритроцитарных индексов, возможна нейтропения; в мазке – смешанный анизоцитоз (появление макроцитов), пойкилоцитоз, ретику-

встречаемости после ЖДА. Патогенез АХЗ многофакторный, зависит от конкретного заболевания, в основном связан с влиянием провоспалительных цитокинов, в результате чего нарушается мобилизация железа из депо, развивается торможение эритропоэза, происходит укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Картина периферической крови может быть вариабельна. АХЗ чаще имеет нормоцитарный нормохромный характер, хотя могут развиваться нормоцитарные и гипохромные формы из-за перераспределительного ДЖ. При установлении диагноза необходимо оценить показатели феррокинетики (табл. 2).

Таблица 2. Тесты феррокинетики при ЖДА и АХЗ [3]

Показатель	Норма	ЖДА	АХЗ
Сывороточное Fe, мкмоль/л	11–26 (ж) 13–30 (м)	<11 или N (ж) <13 или N (м)	<11 или N (ж) <13 или N (м)
ОЖСС, мкмоль/л	45–70	>70	<45 или N
% насыщения трансферрина Fe	20–50	<20	N
Сывороточный ферритин, мкг/л	20–150 (ж) 30–300 (м)	<20 (ж) <30 (м)	> 150 (ж) > 300 (м)

лоциты в норме или снижены; в костном мозге возможно снижение клеточности, задержка созревания эритрокариоцитов, гранулоцитов, отсутствуют сидеробласты.

При ЖДА в сыворотке крови снижены концентрация Fe и уровень ферритина, увеличено содержание трансферрина и числа растворимых рецепторов к трансферрину (STfR), увеличена ОЖСС. Наиболее надежным при диагностике ДЖ является STfR, их концентрация не зависит от наличия в организме инфекции, онкозаболеваний, поскольку они не являются белками острой фазы воспаления в отличие от ферритина.

Следует помнить, что диагностическая эффективность показателя сывороточный ферритин «менее 20 мкг/л» близка к 100%, т.е. однозначно свидетельствует о ДЖ, сниженный уровень сывороточного ферритина «менее 11 ммоль/л» лишь в 52% случаев подтверждает железодефицитный характер анемии, т.е. нормальный показатель сывороточного Fe не исключает ЖДА [3].

Дифференциальный диагноз ЖДА проводят с другими гипохромными анемиями: АХЗ, талассемией, сидеробластными анемиями [5].

АХЗ развиваются на фоне инфекций, ревматических болезней, опухолей, сахарного диабета. Они занимают второе место по частоте

в костном мозге при АХЗ: эритроидный росток сохранен или сужен, нормальное или повышенное количество сидеробластов. Другие биохимические тесты при АХЗ выявляют повышение белков острой фазы (С-реактивный белок, гаптоглобин).

Талассемии – это группа заболеваний, возникающих в результате ослабления или отсутствия синтеза одной или нескольких цепей Hb, при этом увеличена продукция других цепей. Из-за осаждения нестабильных избыточных цепей в эритроцитах возникает гемолиз. Характерен семейный анамнез анемии. Высокая частота талассемий наблюдается в эндемичных для малярии зонах: Средиземноморье, Ближний Восток, Индия. Это обусловлено накоплением мутаций в популяции, т.к. нестабильный Hb препятствует развитию плазмодия в пораженных RBC, и выживают дети, устойчивые к инфекции. При легкой форме α-талассемии клинических симптомов обычно нет. Количество RBC в крови может быть в норме и даже увеличенным до $6 \times 10^{12}/л$, уровень Hb может быть слегка снижен, при этом возможны гипохромия, микроцитоз. При β-талассемии MCV снижен, число RBC нередко повышено, в мазке определяются гипохромные микроциты, резкий анизоцитоз, полихромазия, умеренный ретикулоцитоз, нормобласты, пойки-

лоцитоз, шизоциты, мишеневидные эритроциты, базофильная пунктация. Характерна лейкопения, при кризе – много нормобластов, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз. При специальной окраске на нестабильный Hb выявляются тельца Гейнца. При электрофорезе Hb фетальный вариант достигает 70%.

Сидеробластная (сидероахрестическая) анемия развивается из-за нарушения синтеза порфиринов, что ведет к снижению утилизации железа, необходимого для синтеза гема. Сидеробластная анемия может быть наследственной и приобретенной (миелодиспластический синдром, токсическое действие свинца, этанола, хронические вирусные инфекции – вирусный гепатит С, ВИЧ, лекарственное воздействие – цитостатики, изониазид и др). В тканях за счет повышенного отложения Fe развивается сидероз, в костном мозге – неэффективный эритропоэз с кольцевидными сидеробластами (нормобласты с множественными гранулами Fe вокруг ядра), гиперплазия эритроидного ростка, торможение гемоглобинизации эритрокариоцитов. В периферической крови – микроцитоз (снижение MCV), пойкилоцитоз, стоматоциты, овалоциты, шизоциты, могут обнаруживаться мишеневидные RBC, выраженная гипохромия (снижение MCH, MCHC), повышение RDW. В сыворотке крови повышено содержание Fe, трансферрина и ферритина.

Лечение. Целями лечения ЖДА являются устранение причины, лежащей в основе развития заболевания (коррекция питания, выявление и устранение источника кровопотери), и возмещение дефицита Fe в организме. При ЖДА рекомендуются продукты, богатые Fe: говяжье мясо, рыба, печень, почки, легкие, яйца, крупа овсяная, гречневая, бобы, белые грибы,

какао, шоколад, зелень, овощи, горох, фасоль, яблоки, пшеница, персики, изюм, чернослив, сельдь. Fe из продуктов животного происхождения всасывается в кишечнике в значительно больших количествах, чем из растительных. Fe мяса всасывается лучше, а Fe печени хуже, поскольку в печени оно содержится преимущественно в виде ферритина, гемосидерина, а также в виде гема.

Основными принципами лечения ЖДА являются [2]:

- использование преимущественно препаратов Fe для перорального приема;
- назначение препаратов Fe в адекватных дозах, которые рассчитываются для каждого конкретного больного с учетом массы его тела и терапевтического плана лечения;
- достаточная длительность курса лечения препаратами Fe, составляющая при анемии легкой степени 3 мес, при анемии средней степени 4-5 мес и при тяжелой анемии 6 мес;
- преодоление тканевой сидеропении и пополнение запасов Fe в депо, что определяется по нормализации концентрации сывороточного ферритина;
- необходимость контроля эффективности терапии препаратами Fe.

Этапы лечения ЖДА [1, 2]:

1. Купирование анемии (4–6 недель) – от начала терапии до нормализации уровня Hb.
2. Терапия насыщения (2–3 мес) – восстановление запасов Fe в организме.

В клинической практике используются препараты как двух- (Fe^{2+}), так и трехвалентного (Fe^{3+}) железа (табл. 3). Применение препаратов Fe^{2+} зачастую сопровождается нежелательными побочными эффектами в виде диспепсических явлений (диарея, тошнота), выраженного металли-

Таблица 3. Характеристика препаратов железа

Препарат	Содержание элементарного железа в 1 табл. или 1 амп. 2,0 мл	Химическое соединение железа	Валентность железа в препарате	Способы введения
Ферронал	35 мг	Глюконат	II	per os
Тардиферон	80 мг	Сульфат	II	per os
Сорбифер	100 мг	Сульфат	II	per os
Ферроградумет	105 мг	Сульфат	II	per os
Феррум Лек	100 мг 100 мг 2,0	Полимальтозный комплекс	III	per os в/м
Мальтофер	100 мг 100 мг 2,0	Полимальтозный комплекс	III	per os в/м
Феринжент	100 мг 2,0	Полимальтозный комплекс	III	в/в

ческого привкуса, а также окрашивания эмали зубов и десен. Препараты Fe^{3+} достаточно безопасны. Вместе с тем они менее эффективны, чем препараты Fe^{2+} : при их назначении нормализация уровня Hb происходит позже, и восстановление депо железа происходит медленнее. Поэтому выбор между препаратами Fe^{2+} и Fe^{3+} определяется тем, какая приоритетная клиническая задача стоит при терапии: либо более быстрое достижение эффекта, например, при тяжелой анемии (Fe^{2+}), либо хорошая переносимость и комфортная длительная терапия, например, у беременных (Fe^{3+}).

Лечебная суточная доза для взрослых при приеме препарата per os составляет 100–200 мг элементарного Fe. Препараты сульфата Fe необходимо принимать за 30–60 минут до приема пищи, запивая водой, а железо-полимальтозного комплекса можно принимать независимо от приема пищи. Следует отметить, что всосется в тонком кишечнике только 20–30% от принятого количества. Приемлемая скорость ответа на лечение – повышение уровня Hb на 20 г/л в течение 4 недель [6].

Показания для назначения парентеральных препаратов железа [2, 4]:

- тяжелая степень анемии;
- непереносимость пероральных препаратов железа;
- резистентность к лечению пероральными препаратами железа;
- наличие гастродуоденальной язвы или операций на ЖКТ (резекция тонкого кишечника, резекция желудка по Бильрот–II), даже в анамнезе;
- анемия, ассоциированная с хроническими болезнями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- лечение и профилактика анемии в преддиализный и диализный периоды при хронической болезни почек;
- наличие противопоказаний к переливанию эритроцитарной массы, в том числе по религиозным убеждениям (например, свидетели Иеговы);
- необходимость быстрого насыщения организма железом.

Парентеральные препараты Fe предпочтительнее вводить внутривенно, так как внутримышечное введение менее эффективно (часть железа откладывается в мышцах в виде гемосидерина) и может осложняться развитием ло-

стинъекционных инфильтратов [1, 4]. Феринжент можно вводить в/в струйно в максимальной дозе до 4 мл (200 мг железа) 1 раз/сут не чаще 3 раз в неделю или в/в капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 20 мл (1000 мг железа) не более 1 раза в неделю. Феррум лек или мальтофер для в/м введения назначают в дозе 2–4 мл (100–200 мг) через день, при этом для предотвращения дисхромии (окраски кожных покровов в коричневый цвет) перед инъекцией сдвигают кожу примерно на 2 см и вводят глубоко внутримышечно в вентро-глютеальную область не более 2 мл (100 мг) препарата. Назначая эти лекарственные средства, следует помнить о возможности аллергических реакций, включая анафилактический шок. Поэтому перед первым введением необходимо провести *внутримышечный тест*: 0,5–1,0 мл (25–50 мг железа), при отсутствии побочных реакций в течение 15 мин вводят оставшуюся часть начальной дозы.

Количество препарата на курс подбирается и рассчитывается индивидуально **по формуле Canzoni (1970): общий дефицит железа, мг = масса тела, кг × (нормальный уровень Hb – уровень Hb больного), г/л × 0,24 + 500 мг.** Ориентировочно для пациентов с массой тела более 80 кг при уровне Hb менее 70 г/л требуется не менее 2000 мг элементарного Fe на курс.

Трансфузии эритроцитарной массы проводятся только по жизненным показаниям: при тяжелой анемии (Hb < 70 г/л), сопровождающейся клиническими признаками тканевой гипоксии (выраженная тахикардия, тахипноэ) или перед операцией.

Критерии эффективности терапии препаратами железа:

- повышение уровня ретикулоцитов до 30–50% на 5–7 день;
- повышение уровня Hb (обычно начинается через 2–3 недели);
- нормализация показателей сывороточного ферритина, сывороточного Fe, ОЖСС и коэффициента насыщения трансферрина Fe через 3–6 мес от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии).

В случае передозировки препаратов Fe применяется антидот – дефероксамин в стандартной дозе (20 мг/кг 1 раз в сутки) [1].

Профилактика. Включает ряд мероприятий: полноценное питание с достаточным содержа-

★ В помощь войсковому врачу

нием в пище животного белка и витаминов, своевременное выявление и устранение факторов, приводящих к развитию анемии (хронической кровопотери и др.), санация очагов хронической инфекции (тонзиллэктомия, лечение или удаление кариозных зубов, гранулём и др.), исключение факторов, способствующих аллергии организма (необоснованное назначение антибиотиков, сульфаниламидных препаратов и др.), соблюдение безопасности при работе с профессиональными вредностями; широкая санитарно-просветительная работа и борьба со злоупотреблением алкоголем. Для лиц с ранее излеченной ЖДА при наличии условий, угрожающих развитием рецидива (обильные менструации, фибромиома матки и др.), после проведенного лечения рекомендуется профилактический курс длительностью 6 недель (суточная доза элементарного Fe – 40 мг), затем проводятся два 6-недельных курса в год или прием 30–40 мг железа ежедневно в течение 7–10 дней после менструации.

Диспансерное наблюдение. Пациенты с ЖДА, а также лица, имеющие факторы риска этой патологии (доноры крови, беременные и кормящие грудью) должны находиться на диспансер-

ном учете у терапевта с обязательным проведением не менее 2 раз в год общего анализа крови и исследованием содержания сывороточного Fe.

Литература

1. Громова, О. А., Рахтеенко А. В., Громова М. А. Железодефицитная анемия // Терапевтический справочник. Путеводитель врачебных назначений: современное руководство для практикующих врачей: [неврологов, кардиологов, эндокринологов, ревматологов, оториноларингологов, пульмонологов, гематологов]; под ред. А. И. Мартынова. – М.: Бионика Медиа, 2016. Т. 3. – С. 211–224.
2. Румянцев, А. Г., Масчан А. А., Чернов В. М., Тарасова И. С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. – М., 2015. – 43 с. <http://nodgo.org>
3. Смирнова, Л. А. Анемии: дифференциально-диагностические аспекты // Мед. новости. – 2013. № 2. – С. 15–19.
4. Стулков, Н. И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения // Клин. мед. – 2016. Т. 94. № 6. – С. 410–418.
5. Щёктова, А. П. Диагностика анемий // Терапия. – 2016. № 5. – С. 76–86.
6. Dignass, AU, Gasche C, Bettenworth D et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases // J Crohns Colitis. – 2015. – Vol. 9 (3). – P. 211–222.

Поступила 03.03.2017 г.