

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Учебное пособие

Краснодар
2022

УДК 616.411-003.971
ББК 54.11
А43

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор

Л.Н. Елисеева

Доктор медицинских наук, профессор

С.Г. Канорский

А43 Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики железодефицитной анемии: учебное пособие / Е.В. Болотова, В.А. Крутова, А.В. Дудникова, Н.С. Просолупова, А.А. Сороченко – Краснодар: Кубанский гос. мед. ун-т, 2022. – 144 с. – 500 экз.

ISBN 978-5-903252-27-5

При подготовке учебного пособия использованы современные рекомендации Национального гематологического общества, Федерации лабораторной медицины, Национальной ассоциации специалистов менеджмента крови пациента и международных сообществ, посвященные диагностике, лечению и профилактике железодефицитных состояний.

Учебное пособие составлено в соответствии с требованиями Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования по специальности «Терапия» 31.08.49, что обеспечивает преемственность с дополнительными профессиональными программами повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

Предназначено для клинических ординаторов, врачей акушеров-гинекологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики.

**УДК 616.411-003.971
ББК 54.11**

ISBN 978-5-903252-27-5

© Болотова Е.В., Крутова В.А.,
Дудникова А.В., Просолупова Н.С.,
Сороченко А.А., 2022
© Экоинвест, оформление, 2022

ПРЕДИСЛОВИЕ

Цель данного учебного пособия – предоставление современной информации и формирование практических навыков диагностики и лечения железодефицитной анемии (ЖДА) для врачей: учебных ординаторов, специалистов практического здравоохранения.

Необходимость создания собственного учебного пособия обусловлена большим количеством ошибок, допускаемых врачами первичного звена здравоохранения при диагностике, дифференциальной диагностике ЖДА у беременных и женщин репродуктивного возраста, использованием нерациональной терапии при лечении этого заболевания.

При подготовке учебного пособия использованы, главным образом, федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ЖДА у беременных и родильниц, национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА, инструктивные письма МЗ РФ по кровесберегающим технологиям у гинекологических больных, рекомендации ВОЗ и других международных врачебных сообществ, посвященные диагностике и рациональной терапии ЖДА.

В учебном пособии представлены современные данные по этиологии, патогенезу, алгоритму диагностики и дифференциальной диагностики ЖДА, клинической фармакологии препаратов, используемых для коррекции ЖДА. Особое внимание уделено вопросам специфике действия этих препаратов у беременных женщин.

В пособие включен необходимый, актуальный теоретический и практический материал, оценочные средства.

Изучение материала направлено на формирование и совершенствование знаний учебных ординаторов и врачей, обучающихся по дополнительной профессиональной программе по специальностям «Терапия» 31.08.49, на совершенствование и приобретение новых знаний об особенностях этиологии, патогенеза, клинического течения ЖДА, диагностики, разработки плана ведения пациентов с этой нозологией, формирование навыков использования лекарственных средств для лечения

ЖДА, анализа их фармакологического взаимодействия, мониторинга их эффективности и безопасности.

Пособие будет способствовать развитию следующих профессиональных компетенций: осуществление комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя предупреждение возникновения ЖДА, ее раннюю диагностику, выявление причин и условий ее возникновения и развития; определение у пациентов с ЖДА симптомов и синдромов в соответствии с МКБ-10; ведение и лечение беременных пациенток и женщин репродуктивного возраста с ЖДА.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ АББРЕВИАТУРЫ

ЖДА	железодефицитная анемия
ЛДЖ	латентный дефицит железа
ХПА	хроническая постгеморрагическая анемия
ОЖСС	общая железосвязывающая способность сыворотки
КНТЖ	коэффициент насыщения трансферрина железом
СЖ	сывороточное железо
СФ	сывороточный ферритин
АХЗ	анемия хронических заболеваний
ХБП	хроническая болезнь почек
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
УЗИ	ультразвуковое исследование
MCV	средний объем эритроцита
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	средняя концентрация гемоглобина в эритроците
IRIDA	Iron-refractory iron deficiency anemia рефрактерная к ферротерапии железодефицитная анемия
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
VMNIS	Vitamin and Mineral Nutrition Information System информационная система о содержании витаминов и минералов в продуктах питания

РУБРИКИ В МКБ-10, ПРИСВОЕННЫЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫМ СОСТОЯНИЯМ

Железодефицитное состояние	Рубрика по МКБ-10
Латентный дефицит железа	E61.1
ЖДА	D50
ХПА	D50.0
Сидеропеническая дисфагия	D50.1
ЖДА неуточненная	D50.9
Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период	O99.0
Другие железодефицитные анемии	D50.8

УРОВНИ УБЕДИТЕЛЬНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ДОСТОВЕРНОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Уровни убедительности рекомендаций	
I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
IIa	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользе лечения
IIб	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не совсем установлены
III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным
Уровни достоверности доказательств	
A	Данные получены по результатам множества рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
B	Данные получены по результатам 1-го рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами
C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

ВВЕДЕНИЕ

«Железодефицитная анемия – самое благодарное гематологическое заболевание: должно вылечиваться сразу и навсегда».

Академик А.И. Воробьев.

Анемия – синдром многих заболеваний, встречающихся в практике врачей всех специальностей первичного звена здравоохранения. Основными проявлениями анемического синдрома являются симптомы гипоксии – повышенная утомляемость, слабость, головокружение, тахикардия, одышка, которые неспецифичны и часто наблюдаются при многих хронических заболеваниях. Зачастую это является причиной гиподиагностики и отсроченной терапии данного состояния, что приводит к ухудшению течения основного заболевания и прогноза. Анемический синдром многообразен по своей этиологии. Его причинами могут быть: дефицит микроэлементов и витаминов, острая и хроническая кровопотеря, нарушение всасывания и транспорта микроэлементов и витаминов, метаболических процессов в печени и синтеза эритропоэтинов, гемолиз, угнетение костномозгового кроветворения и многие другие. Нередко при заболевании наблюдается сочетание нескольких причин.

Анемический синдром при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях – это не просто клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина, а фактор риска неблагоприятного исхода у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, в первую очередь, сердечно-сосудистой и онкологической патологией. Поскольку помимо своей общепризнанной роли в эритропоэзе, железо также является важным компонентом во многих клеточных процессах, таких как клеточный иммунитет, транспорт кислорода, перенос электронов, митохондриальное дыхание, регуляция экспрессии генов и многие другие.

На первый взгляд, проблема анемии является исключительно терапевтической. Однако в многочисленных исследованиях показано, что даже латентный дефицит железа перед

крупными операциями был ассоциирован с увеличением частоты послеоперационных инфекций и других осложнений в послеоперационном периоде при анемии тяжелой и средней степени. Железодефицитная анемия (ЖДА) у пациентов в критическом состоянии связан с выраженностью синдрома системной воспалительной реакции и более длительным пребыванием в отделениях интенсивной терапии. Поэтому предоперационная анемия суммарно с периоперационной кровопотерей и послеоперационным замедлением эритропоэза являются основными факторами, способствующими развитию послеоперационной анемии, увеличением длительности пребывания в стационаре, ухудшением прогнозов для пациентов.

Актуальность проблемы анемии в гинекологической практике переоценить сложно, поскольку большинство гинекологических заболеваний может сопровождаться дисфункциональными маточными кровотечениями, гиперполименореей, что рано или поздно приводит к развитию ЖДА. Вместе с тем, степень снижения гемоглобина определяет не только тактику лечения, но и течение периода беременности, здоровье будущего малыша, трудоспособность и качество жизни гинекологических больных.

Анемия является одним из важнейших некардиальных мультиморбидных состояний при сердечно-сосудистых заболеваниях. В связи с чем, анемия стала потенциально новой терапевтической целью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Имеются данные, что риск развития инфаркта миокарда среди пациентов с ЖДА средней и тяжелой степени были статистически значимо выше, чем у пациентов без ЖДА или с легкой степенью тяжести. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца повышение потребления нитратов также было ассоциировано с анемией.

К сожалению, даже при относительной доступности лабораторного выявления анемии, как гематологического синдрома, железодефицитная анемия рассматривается в качестве признака основного состояния. А диагностика основной причины анемии в общей практике может представлять сложности. Так, анемия у пожилых людей является недостаточно диагностируемым заболеванием, о котором пациенту часто не сообщается, поскольку в большинстве случаев оно восприни-

мается как простое следствие старения или признак заболевания. Исследования показали, что у 14–33% пожилых людей с анемией первопричина остается неизвестна.

На необходимость своевременного адекватного оказания медицинской помощи при анемическом синдроме обращено внимание как ВОЗ, так и многих отечественных и зарубежных исследователей. Важно отметить низкую осведомленность организаторов здравоохранения и врачей об анемии, ее прогнозе, необходимости в каждом случае обсуждать назначение терапии. Как известно, современная тенденция в организации оказания медицинской помощи характеризуется сокращением коечного фонда в стационарах и, соответственно, приданием первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях ключевой роли, в том числе в активном выявлении анемического синдрома и поиске причины, приведшей к его возникновению. В этой связи, каждый практикующий врач не зависимо от специальности, а особенно врач первичного звена здравоохранения, должен хорошо знать причины, патогенез, клинические проявления различных анемий, разбираться в показаниях и противопоказаниях к применению, механизмах действия лекарственных препаратов, используемых в их терапии.

1. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА И ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫМ СОСТОЯНИЯМ

Несомненно, интересно то, как человечество пришло к изучению и лечению железодефицитной анемии, которая была вечным спутником человечества – следствием кровопотерь, глистных инвазий интенсивной репродуктивной функции женщин, особенно молодого возраста. С железодефицитной анемией связано много легенд и заблуждений.

В средние века, время предрассудков и многочисленных суеверий, больным анемией приписывали свойства вампиров из-за бледности, а также из-за того, что они пили кровь животных (это, кстати, давало временный эффект). Немного позже, в 1554 году, ректор Лейпцигского университета Иоганн Ланге предложил называть анемию «болезнью девственниц», так как причиной ее считал задержку менструальной крови. В своем труде, посвященном анемии, Ланге для излечения рекомендовал скорейшее вступление в брак.

Между тем, настоящее лекарство было известно давно. В Греции за 1500 лет до н.э. врач Мелампас для избавления принца Ификласа Тезалия от полового бессилия, возникшего у него на почве постгеморрагической анемии, давал ему вино с ржавчиной, соскобленной с лезвия старого ножа. Древние римляне отмечали, что вода, в которой находились заржавевшие железные мечи, обладает лечебными свойствами, и использовали ее для лечения больных. Великий Авиценна (980–1037) описал железосодержащий препарат для внутреннего применения с целью устранения худобы и улучшения цвета лица. В XVI веке окись железа использовал для лечения Парацельс.

Железодефицитная анемия (наиболее распространенная из всех анемий) была впервые описана в XVI столетии под названием *morbis virginum* (поскольку обнаруживалась у девушек в 14–17 лет) и *chlorosis*, или зеленая болезнь.

В России использовали названия «бледная немочь» и «малокровие». В начале XIX века русские врачи Г. А. Заха-

рыин и С. П. Боткин обратили внимание на болезнь девушек и молодых женщин, которая проявлялась бледностью, слабостью, головокружением и частыми обмороками. Заболевание было детально описано, в наше время в нем нетрудно узнать железодефицитную анемию, которая возникала у молодых женщин при регулярных потерях крови во время менструации в сочетании с недостаточным поступлением железа с пищей.

Железодефицитная природа хлороза впервые отмечена Sydenham в XVIII столетии, когда была признана связь анемии, гипохромии и железодефицита. В 18 году английские ученые Лемери и Джеффри установили, что железо входит в состав крови, а 1832 г. – то причина хлороза заключается в дефиците железа в организме. Почти в это же время во Франции доктор Пьер Блод начал применять для лечения больных хлорозом пилюли с сульфатом железа.

Так, в 1832 г. Pierre Blaud сообщил о положительных результатах лечения хлороза сернокислым железом. Сульфат железа получил название «Таблетки Бло». В 1866 г. Perls внедрил в практику реакцию на прусскую лазурь в целях выявления тканевого железа, которая в дальнейшем была дополнена внедрением в клиническую практику метода Гейльмайера и Плотнера для определения железа в сыворотке.

В 1893 году английский врач Ральф Стокман впервые ввел подкожно трем молодым женщинам с хлорозом цитрат железа. После курса инъекций количество гемоглобина в крови резко увеличилось. В 1982 году в публикации Finch SA и Huebers H. впервые появилось описание “относительного дефицита железа”. Авторы определили его как состояние “когда повышенные потребности эритронов в железе превосходят доступные возможности в снабжении железом”. В дальнейшем этот синдром стал известен как железодефицитная анемия.

В 1926 году для лечения больных анемией с большим успехом начала применяться сырая печень, а также было установлено, что именно в продуктах животного происхождения содержится наиболее доступное для организма человека железо.

Свойства гемоглобина начали изучаться после открытия необычного вида анемии. В 1910 году американский ученый Херрик обнаружил у чернокожего студента, страдающего анемией, эритроциты, имеющие серповидную форму. Выясни-

лось, что анемия, сопровождающаяся такими изменениями в крови, часто встречается у американских чернокожих. Они страдали от гемолитической анемии, более в кишечнике и скелетных мышцах. Изучение таинственной болезни (она была названа серповидно-клеточной анемией) позволило другому американскому ученому Полингу установить, что серповидно-клеточная анемия передается по наследству и причиной ее являются генетические изменения эритроцитов, тесно связанные с состоянием и природой гемоглобина.

В дальнейшем был установлен не менее интересный факт, касающийся этого вида анемии: оказывается, люди, имеющие серповидную форму эритроцитов, не болеют малярией, что было очень значимо для той местности в Африке, откуда происходили больные люди. Изучение гемоглобина продолжается и до наших дней. Сейчас известно уже более 400 вариантов строения гемоглобина. Достаточно изучена природа мутаций, затрагивающих гемоглобин, в особенности при талассемиях – наследственных заболеваниях, связанных с нарушением синтеза белка гемоглобина.

Во второй половине XIX и начале XX в. были описаны практически все виды анемий. Первое сообщение о гемолитической анемии относится к II столетию до нашей эры, когда великий римский врач Гален высказал предположение, что желтуха, развивающаяся у пациента после укуса гадюки, связана с состоянием селезенки, а не печени. Более определенные сведения о гемолитической анемии появились в начале 1830-х годов, причем сначала были описаны наиболее редкие варианты (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия, маршевая гемоглобинурия и пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Все эти заболевания манифестируют изменениями цвета мочи (красная или черная), что и привлекло внимание врачей.

Первое подробное сообщение о случае гемолитической анемии было сделано в 1871 г. Vanlair и Masius, которые описали пациента, страдавшего желтухой и анемией с уменьшением размеров эритроцитов. В начале XX в. Minkowski и Chauffard независимо друг от друга описали врожденную гемолитическую анемию со снижением осмотической стойкости эритроцитов. В 1901 г. Hanter предложил называть гемолитическими анемиями, связанные с повышенной деструкцией эритроцитов

(для отличия от «гемогенных», в том числе пернициозной). В 1908 г. Chauffard и Troisier обнаружили аутогемолизины в сыворотке крови больных с остро возникшей гемолитической желтухой.

Концепцию апластической анемии предложил в 1888 г. Ehrlich, описавший молодую пациентку с высокой лихорадкой, язвенным стоматитом и меноррагиями на фоне глубокой анемии и лейкопении. При посмертном патологоанатомическом исследовании у больной была обнаружена аплазия кроветворного костного мозга, что позволило Ehrlich сделать вывод о наличии первичной депрессии гемопоэза. Термин «апластическая анемия» предложил Chauffard в 1904 г.

С.П. Боткин еще в начале XIX века обратил внимание на связь малокровия с заболеваниями двенадцатиперстной кишки и привратниковой области желудка. В середине XIX века Т. Эдиссон и А. Бирмер описали вид анемии, которую они называли пернициозной или злокачественной. Вскоре французский врач Арман Труссо предложил называть эти болезни аддисоновой анемией и болезнью Аддисона. Pepper (1875) и Konheim (1876) установили, что главным в патогенезе болезни является нарушение кроветворения в костном мозге. Взгляды этих ученых не получили признания и до середины 1920-х годов причиной анемии считали повышенное кроверазрушение, поэтому основным методом лечения была спленэктомия, использовались также гемотрансфузии и мышьяк.

В 1915 г. Mainot начал разрабатывать методы лечения пернициозной анемии, через некоторое время к нему присоединился Murphy. Некоторые симптомы заболевания показались им схожими с таковыми при болезнях, для лечения которых использовались специальные диеты (пеллагра, спру, бери-бери). После многочисленных неудачных попыток в 1924–1925 гг. Mainot добился определенных успехов при введении в рацион небольшого количества печени. Через год исследователи пришли к выводу, что больным необходимо ежедневно давать большие количества печени (200-600 граммов в сыром и подвергнутом небольшой термической обработке виде). В течение нескольких лет это лечение получали 45 пациентов, и ни один из них не умер от анемии. За открытие метода лечения ранее некурабельного заболевания – пернициозной анемии – в 1934 г.

Mainot и Murphy были удостоены Нобелевской премии по медицине. В 1928 г. Kohn получил экстракт печени, который был в 50-100 раз активнее, чем сама печень. В 1948 г. был выделен витамин В12, после чего пернициозная анемия получила современное название, а ее лечение стало простым и дешевым.

Однако практический опыт ясно указывал на то, что анемия не всегда проходит от приема сырой печени, для лечения некоторых больных нужно что-то еще. Уильям Касл в 1928 году обратил внимание на то, что пернициозная анемия часто возникает после удаления желудка. Затем он поставил опыт на себе: поел говядины, вызвал у себя рвоту. А рвотные массы подмешал в пищу больных пернициозной анемией. Лечебный эффект был отчетливым. Поскольку говядина сама по себе такого эффекта не давала, Касл сделал вывод о том, что для предупреждения пернициозной анемии необходимо присутствие в кишечнике двух веществ, одно из которых поступает с пищей (Касл назвал его внешним фактором), другое содержится в желудочном соке (внутренний фактор Касла). Открытие в 1948 г. витамина В12 («внешнего фактора») и гастромукопротеина («внутреннего фактора», который отсутствует в желудочном соке у больных злокачественной анемией) полностью подтвердили предположения Касла и еще более раннее предположение С.П. Боткина.

Так постепенно сформировались теории кроветворения, которые совершенствовались по мере внедрения новых методов исследования и вплотную подошли к молекулярным механизмам, объясняющим причинно-следственные отношения в генезе клеточных рядов кроветворных органов и крови. Кроме того, было описано большинство заболеваний системы крови, для лечения некоторых из них внедрены принципиально новые методы лечения.

1.1. ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

Железо является эссенциальным (незаменимым) микроэлементом, так как служит структурным компонентом белков, участвует в работе ферментативных систем, обеспечивающих

системный и клеточный аэробный метаболизм, а также окислительно-восстановительный гомеостаз организма. С участием железа в организме осуществляется транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды) и кислорода (Hb, миоглобин), происходит формирование активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутаза).

Важна роль железа в функционировании факторов неспецифической защиты, клеточного и местного иммунитета. Нормальное содержание железа в организме необходимо для полноценного фагоцитоза, высокой активности естественных клеток-киллеров и бактерицидной способности сыворотки, а также для достаточного синтеза пропердина, комплемента, лизоцима, интерферона, IgA.

Известна роль железа в гидроксилировании ксенобиотиков (лекарства, пестициды, гербициды, терпены, алкалоиды), которые катализируются ферментами семейства цитохрома P450 печени.

Все ткани животных и человека содержат два основных железосодержащих фермента – супероксиддисмутазу и каталазу, осуществляющих защиту тканей организма от свободных радикалов. Эффективным антиоксидантом является также билирубин – продукт расщепления гема гемоксигеназой. С другой стороны, доказано, что ионы Fe^{2+} являются индукторами перекисного окисления липидов, приводящего к образованию активных форм кислорода и оксида азота, обладающих цитотоксическим действием и вызывающих апоптоз клеток, в которых повышается содержание свободного железа. Имеются данные об участии железа в индукции разрывов ДНК, мутагенезе и канцерогенезе.

В организме человека поддержание жизненно важных клеточных функций и устранение возможных повреждений клеток осуществляется за счет тонкой регуляции метаболизма железа, обеспечивающей его всасывание, транспорт и депонирование в нетоксичной форме.

В норме около 2/3 железа (около 2–2,5 г) сосредоточено в Hb эритроцитов, циркулирующих в крови. У новорожденных и детей младшего возраста доля железа в эритроцитах достигает 80% и более. Общее количество железа в организме примерно

в 1,5 раза больше, чем в Нв, т.е. составляет у взрослых и детей старшего возраста 40–50 мг/кг массы тела, что приблизительно соответствует 3–4 г. Железо, не включенное в эритроциты, распределено между плазмой, костным мозгом, клетками ретикулоэндотелиальной системы, ферментами, некоторыми органами и мышцами.

В сутки человек потребляет около 15–20 мг железа, но всасывается не более 1–3 мг в день, что компенсирует его потерю вследствие слущивания клеток эпителия (около 0,4 мг в день) и незначительной кровопотери (около 1 мл ежедневно). Только тонкое регулирование абсорбции (всасывания) железа в кишечнике позволяет, с одной стороны, обеспечить организм микроэлементом в соответствии с меняющимися потребностями, а с другой, – предотвратить его избыточное поступление.

Количество железа, выделяющееся из энтероцитов в кровь регулируется за счет усиления или ослабления синтеза белка апоферритина (ферритина, не содержащего железа), который накапливает железо, превращаясь в Ф, и удерживает его внутри клетки. При физиологическом обновлении эпителия слизистой оболочки, клетки слущиваются и избыточное железо в составе Ф выводится из организма. При недостатке железа в организме апоферритин в энтероцитах почти не синтезируется, т.к. интенсивность его синтеза зависит от концентрации железа. После поступления железа в кровь, его транспортирует белок плазмы крови трансферрин. Помимо этого, существуют также внешние механизмы регуляции поступления железа в кровь из энтероцитов, одним из которых является регуляция гепсидином, специальным фактором, выделяемым гепатоцитами в ответ на повышенные уровни трансферрина сыворотки. Гепсидин блокирует транспортер, который обеспечивает секрецию ионов железа энтероцитами в кровь и уменьшает захват железа пищи энтероцитами.

Транспорт железа в плазме крови и его поступление в клетки. Железо в плазме переносится с помощью трансферрина, который синтезируется в печени. Он связывает только окисленное железо (Fe^{3+}).

Трансферрин – главный белок-переносчик железа в плазме крови. Он образуется в печени из аминокислот, которые всасываются из пищи в процессе переваривания. Трансфер-

рин связывается с железом, которое поступает с едой или при разрушении эритроцитов, и переносит его к органам и тканям (к печени, селезенке). Трансферрин способен присоединить больше железа, чем весит сам: одна молекула трансферрина связывает до двух ионов Fe^{3+} .

Трансферрин – важный участник метаболизма железа, именно поэтому он выступает одним из значимых диагностических маркеров дефицита этого эссенциального элемента. Нормальное насыщение трансферрина железом составляет около 33%.

Особую диагностическую ценность имеет коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) – расчетный показатель, используемый для контроля лечения железодефицита с целью исключения возможности избыточного накопления железа в организме.

При поступлении в кровь железо из восстановленной формы в окисленную переводит белок церулоплазмин. Для проникновения внутрь клетки трансферрин связывается с рецептором к нему на поверхности клетки, что приводит к захвату трансферрина и освобождению железа внутри клетки.

Организм человека не имеет механизмов активной экскреции железа, а потому всю «ответственность» за его количество на себя берут интестинальные клетки на этапе всасывания (теряется только десятая часть этого элемента с желчью и слущивающимися кишечными эпителиоцитами) (рис. 1). При этом трансферрин, теряя железо превращается в апотрансферрин, по-прежнему оставаясь связанным с рецептором к трансферрину. Этот комплекс возвращается на мембрану, где апотрансферрин отсоединяется от рецептора, оказывается в межклеточном веществе и диффундирует в кровеносное русло, где снова начинает выполнять свою транспортную функцию.

При падении концентрации железа в организме ниже критического уровня энтероциты ворсинок тонкого кишечника получают сигнал «бедствия», в результате чего стартует абсорбция железа. Из просвета двенадцатиперстной кишки железо попадает в цитоплазму энтероцита. Важно, что мембрана кишечных эпителиоцитов специализирована только на транспорт двухвалентного (гемового) железа, ионы которого тут же подхватываются белками-переносчиками, такими как

дуоденальный металлотранспортер ДМТ-1. Этот фермент, называемый переносчиком двухвалентных металлов, доставляет и другие ионы, например, цинка, поэтому при дефиците ДМТ-1 захват железа может быть нарушен.



Рис. 1. Регуляция всасывания железа [9].

Трехвалентное (негемовое) железо, прежде чем попасть на ДМТ-1, восстанавливается до двухвалентного состояния с помощью цитохрома В. В цитоплазме энтероцита ионы Fe^{2+} соединяются с другим транспортным белком – ферропортином, который передает ионную «эстафету» дальше. На следующем этапе – при транспорте из энтероцита в кровеносное русло – двухвалентное железо переходит с помощью гепестина снова в трехвалентную форму. Ионы Fe^{3+} , подхваченные апотрансферрином, образуют новое соединение – трансферрин, в составе которого поступают по системе воротной вены в печень, костный мозг и во все клетки, где проходят синтетические реакции с участием железа (рис 2).

Внутриклеточное железо, если оно не используется для синтеза железосодержащих белков, запасается в составе Ф. Одна молекула Ф способна аккумулировать до 4500 ионов железа и постепенно высвобождать их в соответствии с нуждами клетки (рис. 3).

Ферритин – сложный белковый комплекс (железопротейд), выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа у человека и животных.

Молекула Φ . состоит из «белковой раковины», которая содержит в центре полость – ядро, где и хранятся атомы железа. В состав одной молекулы входят 24 субъединицы, каждый из которых может быть или легкой (L) или тяжелой (H). Каждая из 8 этих типов субъединиц играет свою роль в процессе включения железа в состав ядра. Поскольку Fe^{2+} токсично для клетки, оно окисляется до Fe^{3+} , что обеспечивается ферментными комплексами, располагающимися на H-субъединицах, в то время как гидратация и транспорт ионов железа к ядру – функция L-субъединиц (рис. 1). Разный набор субъединиц (их соотношение) в молекуле Φ определяет существование нескольких изоформ этого белка в разных тканях. Железо может извлекаться из Φ с помощью хелаторов, которые проникают в ядро, связывают определенное количество атомов железа и переносят их в цитоплазму, либо при деградации Φ . Ферритины, которые богаты H-субъединицами, быстрее накапливают и освобождают железо, в то время как Φ , богатые L-субъединицами, медленнее высвобождают железо. Примечательно, что именно Φ , богатые L-субъединицами, содержатся в селезенке и печени, которые играют основную роль в депонировании железа в организме. Деградация Φ осуществляется либо с помощью лизосом, либо под воздействием протеосом. При этом протеосомная деградация является более предпочтительной, т.к. при ней Φ разрушается полностью и освобождает все железо, которое в нем содержится, в то время как при лизосомной деградации, Φ превращается в гемосидерин, что играет определенную роль в патогенезе гемохроматозов.

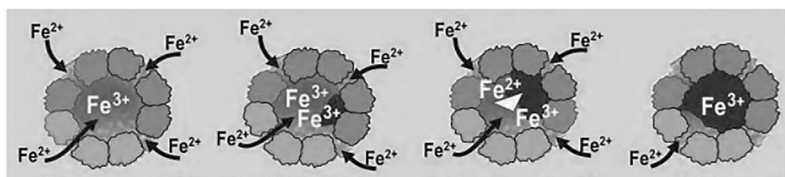


Рисунок 2. Процесс депонирования железа в тканях:
 1 – окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} за счет H-ферритиновых субъединиц;
 2 – образование ферригидратного ядра в центре полости молекулы ферритина; 3 – окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} на поверхности ферригидратного ядра ферритина;
 4 – рост железного ядра ферритина [9].

Наибольшее количество Φ содержится в костном мозге, селезенке и печени, т.к. эти органы принимают наиболее активное участие в обмене железа. Часть Φ экскретируется в плазму крови. Эта фракция богата L-субъединицами, кроме того, она является гликозилированной, что отражает ее секреторное происхождение. В то время как при разрушении клеток выделяется негликозилированный Φ . Данная фракция появляется в крови как результат цитолиза и является его индикатором.

Считается, что поступление Φ в кровь пропорционально его содержанию в тканях, исходя из этого концентрация Φ – важный показатель запасов железа в организме. Однако сывороточный гликозилированный Φ содержит очень малое количество железа, в отличие от тканевого Φ , а появление негликозилированного Φ в крови не связано с запасами железа. Тем не менее, сывороточный ферритин (СФ) является признанным лабораторным маркером дефицита железа и ЖДА. Тем не менее следует внимательно относиться к этому маркеру, т.к. при существующем дефиците железа СФ может повышаться в силу других причин (например, в результате цитолиза). По той же причине СФ не может служить надежным маркером перегрузки железом, несмотря на данные некоторых авторов.

Регуляция содержания железа в клетке. Количество железа в клетке зависит от скорости его захвата, депонирования и использования. Ключевым агентом захвата железа в не-эритроидных клетках является клеточный рецептор трансферрина. Соответственно, скорость захвата железа определяется количеством трансферриновых рецепторов на мембране клетки. Белок апоферритин в свою очередь депонирует избыток клеточного железа, превращаясь при связывании с ним в ферритин. Таким образом трансферриновые рецепторы и ферритин в некотором смысле являются белками-антагонистами, синтез которых регулируется на этапе трансляции и зависит от количества железа в клетке.

Так, мРНК, кодирующая молекулу апоферритина способна связывать регуляторный белок (IRE-связывающий белок, IRE-СБ), который блокирует трансляцию мРНК и, как следствие, синтез апоферритина. мРНК рецепторов трансферрина также способна связываться с IRE-СБ, но он наоборот стабилизирует

её и ускоряет трансляцию рецепторов трансферрина. Железо в высоких концентрациях способно взаимодействовать с IRE-СБ и деактивировать его, таким образом, увеличивая продукцию апоферритина и снижая производство трансферриновых рецепторов, что снижает концентрацию железа цитоплазмы. Когда в клетке содержание железа низкое, IRE-СБ остается активным и усиливает захват железа, повышая количество железа, доступного клетке. Долгое время не было понятно, какой белок выступает главным гуморальным регулятором метаболизма железа. В качестве возможных кандидатов рассматривали ферритин, трансферрин и даже трансферриновые рецепторы.

Ученые пришли к заключению, что универсальный регулятор метаболизма железа – белок гепсидин, влияющий как на абсорбцию поступающего с пищей элемента, так и на его высвобождение из макрофагов при утилизации стареющих эритроцитов. Любопытно, но именно этот белок называют одним из перспективных маркеров для диагностики как латентного, так и манифестного железодефицита.

Несмотря на сложнейшие механизмы всасывания железа в кишечнике, основную часть элемента организм получает за счет системной рециркуляции путем возвращения ионов металла из стареющих эритроцитов, когда в конце периода их жизни на клеточной мембране происходят биохимические изменения, которые стимулируют фагоцитарную активность макрофагов селезенки. Было установлено, что активность эритропоэза сама по себе оказывает влияние на захват железа в кишечнике, а более поздние исследования показали, что роль независимого регулятора абсорбции железа выполняет гипоксия. Поглотив красное тельце, макрофаг «разбирает» его на части: что нужно – используется повторно, а то, что «в отходы», – утилизируется. Гемоглобин распадается на две составляющие – гем (соединение порфирина и ионов железа) и белки.

Гем представляет собой порфириновое кольцо с включенным в него атомом железа (рис. 3). Наличие металла в структуре гема позволяет ему связывать и транспортировать кислород.

Молекула гема для нормального функционирования должна связаться с белковой частью – глобином. Полученное соединение является структурной единицей, из которой собирается гемоглобин человека, который представлен тетрамером, состоящим

из двух α -цепей глобина двух β -цепей глобина. Такая молекула называется гемоглобином А и представляет собой основную массу гемоглобина в организме (до 95 – 97% всего гемоглобина человека). Таким образом, гемоглобин человека является молекулой, состоящей из четырех цепей глобина (2 α -цепи и 2 β -цепи) и 4 молекул гема, имеет четыре активных центра и может связывать до 4 молекул кислорода или 4 молекул углекислого газа.

Структура гема

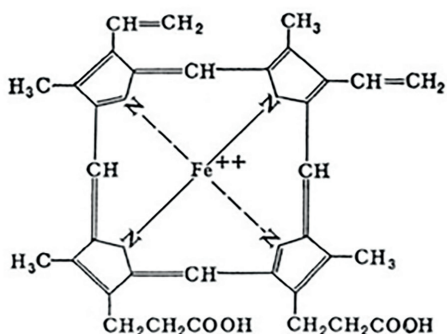


Рисунок 3. Структура гема [10]

Гем образуется путем сложных последовательных биохимических реакций, причем, каждый этап регулируется разными ферментами, активность которых зависит от различных факторов. При накоплении гема происходит обратимое ингибирование синтеза АЛК, что приводит к резкому снижению скорости образования гема. Таким образом, происходит регуляция образования порфиринов в клетке. При нарушении активности какого-либо фермента снижается образование гема, а при различных интоксикациях неспецифически снижается активность всех последовательных реакций образования гема. Снижение продукции гема приводит к нарушению образования комплексов гемглобин и молекулы гемоглобина, что сопровождается изолированным развитием анемии. Такие анемии являются гипохромными – то есть связанными с низким содержанием гемоглобина в эритроцитах

Дефекты метаболизма железа. Существуют состояния, связанные как с избыточным содержанием железа, так и с его недостатком. Врачи часто сталкиваются с дефицитом железа

и с его прямым следствием, железодефицитной анемией. Она развивается, чаще всего, как результат хронической кровопотери, при активном потреблении железа организмом, например, при беременности, либо при нарушении всасывания железа в связи с функциональной или органической недостаточностью ЖКТ. В тех ситуациях, когда система ферритинового депо не справляется с нарастающей концентрацией железа в клетке, ионы железа начинают связываться с белковой частью ферритина, нарушая его структуру и превращая его в малорастворимый гемосидерин, содержащий до 37 % железа.

Накапливающийся во внутренних органах гемосидерин является причиной развития гемохроматоза. Непосредственным этиологическим фактором избыточного накопления железа могут быть генетически детерминированные дефекты ферментов и белков участвующих во всех этапах метаболизма железа, таким образом, конкретных причин развития гемохроматоза может быть достаточно много. Например, существует генетический дефект белка HFE, который приводит к так называемому HFE-зависимому наследственному гемохроматозу. При этой мутации гепатоциты некорректно распознают повышенный уровень железа сыворотки, не вырабатывают достаточное количество белка гепсидина. Как следствие увеличивается всасывание железа энтероцитами и его высвобождение в плазму.

1.2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ

Всемирная организация здравоохранения определяет анемию как концентрацию Hb < 130 г/л для мужчин, < 120 г/л для небеременных женщин и < 110 г/л для беременных женщин. Эти определения широко цитируются, принимаются и используются в большинстве эпидемиологических исследований.

Патогенетическая классификация анемий

1. Анемии вследствие кровопотери.

- 1. Острая постгеморрагическая анемия.**
- 2. Хроническая постгеморрагическая анемия.**

II. Анемии вследствие нарушения образования эритроцитов и гемоглобина.

1. Железодефицитная анемия.
2. Мегалобластные анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК (В12 – и фолиевоедефицитная анемия).
3. Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью (апластическая анемия).

III. Анемии вследствие усиленного разрушения крови (гемолитические).

1. Наследственные
 - а) нарушение структуры мембраны эритроцитов (микросфероцитарная анемия)
 - б) дефицит ферментов в эритроцитах (дефицит глюкозо – 6-ФДГ)
 - в) нарушение синтеза гемоглобина (талассемия)
2. Приобретенные
 - а) аутоиммунные
 - б) отравление гемолитическими ядами и бактериальными токсинами
 - в) лекарственные

IV. Анемии смешанные.

Наиболее частой причиной развития анемии является железодефицит.

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развивается гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. ЖДА – полиэтиологичное заболевание, развитие которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией.

Латентный железодефицит – это состояние, характеризующееся истощением запасов железа в организме при нормальном уровне гемоглобина.

Ферротерапия – лечение лекарственными препаратами железа.

Ретикулоцитарный криз или ретикулоцитарная реакция – повышение количества ретикулоцитов более, чем на 20–25% от исходного.

1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА

Сегодня анемический синдром имеет каждый пятый пациент. Однако судить о частоте встречаемости анемического синдрома в реальной практике невозможно: статистический учет ведется по основному заболеванию, а анемия же практически всегда вторична и выпадает из поля зрения врачей как при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных, так и узких специалистов. Современная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости анемией свидетельствует о ее высокой распространенности.

По данным ВОЗ анемия имеется почти у 2 млрд. жителей планеты. При этом доля железодефицитных анемий (ЖДА) составляет 70 – 80% от всех анемий.

Дефицит железа является наиболее частым и широко распространенным дефицитом питательных веществ даже в промышленно развитых странах и затрагивает приблизительно два миллиарда человек во всем мире. Дефицит железа с анемией или без нее выявляется у больных хроническими заболеваниями, такими как рак (43% среди различных опухолей), воспалительные заболевания кишечника (45%), хроническая болезнь почек (24-85%), хроническая сердечная недостаточность (43-100%) и другие хронические воспалительные заболевания.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) является второй по распространенности после железодефицитной анемии и наблюдается у пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний (таблица 1). Распространенность АХЗ в пожилом и старческом возрасте варьирует от 2,9 до 61% у мужчин и от 3,3 до 41% у женщин, а в молодом и зрелом возрасте чаще выявляется у женщин. У госпитализированных

пожилых больных ее частота достигает 36–80% (у амбулаторных больных 5–14%). Среди больных системными заболеваниями соединительной ткани анемия встречается почти у половины пациентов, причем преобладает АХЗ. По данным ВОЗ в 1993–2005 гг. анемическому синдрому были подвержены 1,62 млрд. человек, что составляло 24,8% населения Земли. Для сравнения аналогичный анализ в 2010 году показал – 1,9 млрд. человек, страдающих анемическим синдромом и это уже 27,9%. Ежегодный темп прироста анемий составляет 6,6%. По данным Росстат, в РФ анемия регистрируется у 1637,8 тыс. пациентов в год.

Распространенность различных форм анемии неодинакова в развивающихся и промышленно развитых странах. Вегетарианские диеты с крупой в качестве основного пищевого продукта широко встречаются в современном развивающемся мире. Редкими в рационе остаются рыба или мясо как источник усвояемого железа, а также фрукты и овощи, как источник витамина С. Продукты питания на основе зеленых частей растений богаты фолатом, полифенолами и, богаты щавелевой кислотой. Эти соединения образуют комплексы с железом, плохо абсорбируемые в просвете кишечника, и ухудшают доступность железа.

По мнению экспертов ВОЗ, распространенность ЖДА в популяции может быть умеренной – от 5 до 19,9%, средней – от 20 до 39,9% и высокой – 40% и более.

Согласно оценкам ВОЗ, уровень распространенности анемии среди женщин репродуктивного возраста составляет 30,2%, у подростков составляет 25,4%, причиной ее преимущественно является дефицит железа. Среди пожилых лиц ЖДА составляет 23,9 %. В Москве распространенность ЖДА среди пожилых составляет 10–12%, а среди госпитализированных больных эта цифра варьирует от 20% до 80%. Распространенность анемии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями относительно хорошо изучена. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) анемия составляет от 10 до 30%, а на примере ХСН – варьирует в широком диапазоне от 4 до 61% (в среднем 18%) в зависимости от тяжести основного заболевания и применяемых критериев анемии.

В течение 2014–2017 гг. (NHANES, США) распространенность анемии среди лиц в возрасте ≥ 65 лет росла с увеличением

возраста как у мужчин, так и у женщин. Среди мужчин распространенность возросла с 7,4% для лиц в возрасте 65–74 лет до 39,5% для лиц в возрасте ≥ 85 лет. Процент женщин с анемией увеличился с 7,6% для людей в возрасте 65–74 лет до 21,9% для людей в возрасте ≥ 85 лет. Распространенность анемии была выше среди мужчин по сравнению с женщинами в возрасте 75–84 лет и в возрасте ≥ 85 лет. Многочисленные исследования показали, что анемия является независимым фактором риска смертности. В крупномасштабном исследовании у 6880 пациентов пожилого возраста, которые находились в клиниках первичной медицинской помощи, даже легкая анемия (определяемая как > 10 г/дл) была связана с почти двойным риском смертности от всех причин у мужчин. Повышенный риск смертности был продемонстрирован как у женщин, так и у мужчин во многих других исследованиях. 2-летнее наблюдение в условиях дома престарелых продемонстрировало, что показатели смертности достигли 38% у анемичных лиц по сравнению с 28% у людей без анемии со статистически значимым различием, которое сохранялось даже после коррекции таких факторов, как астения, когнитивные расстройства, ожирение и пролежни.

Анемия показывает самую высокую распространенность в тропических странах. В Северной Америке и Западной Европе показатель распространенности железодефицитной анемии почти не изменился за последнее десятилетие и по-прежнему составляет половину всех анемий во всем мире. Эти наблюдения показывают, что проблему железодефицитной анемии можно успешно решить в благоприятных социально-экономических условиях. Это согласуется с выявленной некоторыми зарубежными авторами тесной связью между дефицитом железа и низким доходом, что, в свою очередь, коррелирует с недоеданием, проблемами со здоровьем и задержкой роста.

1.4. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА

Для того, чтобы были ясны механизмы развития ЖДА, необходимо иметь представления об обмене железа в организме.

В организме здорового человека в среднем содержится 3–4 г железа:

72,9% входит в состав гемоглобина (Hb);

3,3% – в составе миоглобина;

16,4% находится в запасах (депо): в виде ферритина (80%) и гемосидерина (20%). Наибольшая часть ферритина содержится в плазме и по его уровню можно оценить содержание железа в депо.

Суточная потребность организма в железе составляет 22–24 мг и в основном покрывается за счет железа гема распадающихся эритроцитов. Физиологическая потеря железа с мочой, калом, слущивающимся эпидермисом составляет 0,6–1,2 мг/сут. у мужчин и 1,5–2 мг/сут. у женщин (учитывается кровопотеря во время менструального цикла – 25 мг/мес.), и покрывается за счет железа пищи, которого при обычной диете содержится около 14 мг. В пищевых продуктах железо присутствует либо в виде составной части гема (мясо, рыба), либо как негемовое железо (овощи, фрукты). Органическое железо (Fe^{2+}) хорошо всасывается (до 20–30%), а неорганическое железо (Fe^{3+}) – не более, чем на 5%. Всего за сутки в верхних отделах тонкого кишечника абсорбируется 1–2 мг (или 8–15%) содержащегося в пище железа.

В зависимости от причин, вызывающих дефицит железа, выделяется **5 групп железодефицитных анемий**:

1. Хронические постгеморрагические железодефицитные анемии;

2. Железодефицитные анемии, связанные с нарушением всасывания и поступления его с пищей;

3. Железодефицитные анемии, связанные с недостаточным исходным уровнем железа в организме (чаще у детей);

4. Железодефицитные анемии, обусловленные повышением потребности организма в железе (без кровопотери);

5. Железодефицитные анемии, связанные с нарушением транспорта железа.

Наиболее часто хроническая постгеморрагическая ЖДА встречается у женщин детородного возраста, что связано с обильными и длительными менструациями (у 30%–50% женщин) и частыми родами (чаще 1 раза в 3 года), которые характерны для жительниц Азии, Африки и Латинской Америки.

Если кровопотеря за один менструальный цикл превышает 50 – 100 мл (или 25 – 50 мг железа), то недостаток железа сверх этого уровня не компенсируется пищевым железом (обильные и/или продолжительные кровотечения – гиперполименорея, дисфункциональные маточные кровотечения, менометроррагии). У 50% женщин меноррагии имеют органические причины: полипы, эндометрит, миомы, аденомиоз, открывающийся в полость матки. Определенную долю женщин с меноррагиями составляют больные с дисфункцией яичников. Поэтому всех женщин с нарушениями менструального цикла в виде гиперполименореи и менометроррагии обязательно необходимо обследовать у гинеколога.

Нередко причиной меноррагий может быть нарушение гемостаза: тромбоцитопении и тромбоцитопатии, болезнь Виллебранда, наследственные или приобретенные дефициты свертывающих факторов VII, X, V и II.

Кровопотеря из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является основной причиной ЖДА у мужчин и неменструирующих женщин. Даже небольшая кровопотеря (5–10 мл за сутки) приводит к месячной потере 200–250 мл крови, что соответствует 100–125 мг железа. При такой ситуации ЖДА развивается через 1–1,5 года.

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), характерны для заболеваний желудочно-кишечного тракта: эрозивный гастрит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, изъязвившийся дивертикул Меккеля (слепой мешок тонкой кишки), неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, полипы желудочно-кишечного тракта, дивертикулез толстого кишечника, кровотечение из геморроидальных вен. Одной из частых причин кровопотери из ЖКТ являются опухоли желудка и кишечника, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, анкилостомидоз (одна анкилостома потребляет 0,3 мл крови). Поэтому всех пациентов с выявленной ЖДА обязательно необходимо обследовать у гастроэнтеролога для исключения заболеваний ЖКТ.

Следующей причиной развития ЖДА является кровотечение из расширенных с истонченной стенкой сосудов слизистых оболочек (болезнь Рендю-Ослера), которые наиболее часто выявляются в слизистой носа и вызывают хроническое носовое кровотечение.

Дефицит железа может развиваться у больных с хроническим внутрисосудистым гемолизом, протекающим с гемоглобинурией. Железо при внутрисосудистом гемолизе выделяется с мочой, так как входит в состав гемоглобина (гемоглобинурия) и гемосидерина (гемосидеринурия). Наиболее часто дефицит железа наблюдается при следующих гемолитических анемиях: пароксизмальной ночной гемоглобинурии и аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми гемолизинами.

Скрытый дефицит железа и ЖДА могут наблюдаться у доноров крови. В редких случаях постгеморрагическая ЖДА может быть связана с кровоизлияниями в замкнутые полости с последующим нарушением реутилизации железа гема разрушившихся эритроцитов. Такие кровопотери встречаются при гломических (сосудистых) опухолях, при эндометриозе, не связанном с полостью матки. Подобный механизм развития анемии имеет место при изолированном легочном сидерозе, поскольку легочные сидерофаги не способны предавать железо эритробластам.

ЖДА при синдроме мальабсорбции наблюдается при хронических энтеритах (глютеновая энтеропатия, тропическое и нетропическое спру), синдроме Турнера, резекции желудка, осложненной демпинг-синдромом. Следует помнить, что ЖДА не развивается в результате ахилического гастрита, поскольку органическое железо отлично всасывается при полной ахилии.

У подростков, особенно девушек, в период полового созревания, ЖДА, или «ювенильный хлороз», является следствием сочетания нескольких причин: повышения потребности в железе вследствие быстрого роста девушек и появления менструаций, исходно низкого уровня железа и плохого питания (отсутствия мясных продуктов в диете).

Описаны редкие случаи ЖДА, обусловленные наследственным нарушением выработки трансферрина (наследственная атранферринемия).

Со временем дефицит железа прогрессирует, течет долгие годы латентно, а затем, после полного истощения запасов железа в депо, развивается ЖДА.

Основные причины дефицита железа у женщин:

1. Неполюценный рацион: дефицит развивается при длительном ограничении поступления железа с пищей.

2. Гиперполименорея у здоровых женщин, при которой возможна ежемесячная потеря железа в количестве до 250 мг.

3. Хронические кровопотери, связанные с наличием миомы матки, аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия, дисфункциональные маточные кровотечения.

Основные причины ЖДС у подростков:

1. Интенсивный рост: в 15–17 лет девочкам каждый день необходимо 20 мг железа, а мальчикам – 15 мг.

2. Преобладание вегетарианского, мучного, молочного и сладкого рациона, обедненного гемовым железом, имеет место у 33% подростков.

3. Распространенность патологии ЖКТ у подростков ассоциирована с низким усвоением железа: в подростковой популяции непереносимость глютена и синдром избыточного бактериального роста составляют 45%, гастродуоденит – 20%, язва желудка и ДПК – 15%.

4. Начало менструальных кровотечений у девочек.

5. Загрязнение атмосферного воздуха аэрогенными поллютантами нарушает усвоение организмом макро- и микронутриентов, увеличивая риск возникновения ЖДС с 1,8–2,1 раза.

6. У школьников, нерегулярно занимающихся физической культурой, риск формирования ЖДС возрастает в 1,8–2,2 раза

Основные причины ЖДА у пожилых:

1. Не полноценное питание: пожилые зачастую относятся к слоям населения с низким уровнем доходов.

2. Хронические кровопотери из ЖКТ: рефлюкс-эзофагит, эрозивно-язвенные заболевания желудка, дивертикулез кишечника, геморрой, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит.

3. Длительный прием лекарств, влияющих на усвоение железа или провоцирующих микрокровопотери (НПВС; тетрациклины, иАПФ; антациды и др.).

4. Перераспределительный (функциональный) дефицит железа, связанный с его избыточной потребностью организмом при наличии мультиморбидной патологии.

1.5. ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

1.5.1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Помимо своей общепризнанной роли в эритропоэзе, железо также является критически важным компонентом во многих клеточных процессах, таких как транспорт кислорода, перенос электронов, митохондриальное дыхание, регуляция экспрессии генов и клеточный иммунитет.

Основными клиническими проявлениями ЖДА являются гипоксический и сидеропенический синдромы.

Гипоксический синдром включает общие для всех анемий симптомы: бледность, усиленное сердцебиение, шум в ушах, головная боль, слабость.

К проявлениям сидеропенического синдрома относятся извращения вкуса, сухость кожи, изменение ногтей, выпадение волос, ангулярный стоматит, жжение языка, диспептический синдром. Многообразие клинических симптомов железодефицита объясняется широким спектром метаболических нарушений, к которым приводит дисфункция железосодержащих и железозависимых ферментов.

К менее известным клиническим проявлениям железодефицита следует отнести невротические реакции и неврастению, снижение работоспособности мышц и общей толерантности к физической нагрузке, нарушения метаболических процессов в миокарде, нарушения периферического кровообращения (снижение периферического сопротивления и венозного тонуса, уменьшение функциональных резервов артериол) и микроциркуляции. При длительном течении ЖДА у пациентов постепенно нарастают явления миокардиодистрофии и симпатикотонии в вегетативной регуляции сердечной деятельности.

При ЖДА наблюдаются поражения желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся в виде хронических гастритов и синдромов нарушения всасывания в кишечнике. При этом снижение секреции и кислотообразования при хронических

гастритах рассматривается как следствие, а не причина железодефицита и объясняется дисрегенераторными процессами в слизистой желудка. Предполагается, что дефицит железа в кишечной стенке может вызвать повышенную абсорбцию и накопление в организме токсических концентраций металлов-антагонистов железа, например, кадмия.

Нарушения противоинфекционного иммунитета у пациентов с ЖДА имеют сложный характер. С одной стороны, железодефицит препятствует развитию патогенных микроорганизмов, нуждающихся в железе для собственного роста и размножения. С другой стороны, железодефицит опосредованно приводит к нарушению клеточных механизмов резистентности к инфекциям (снижение микробицидной активности гранулоцитов, нарушение пролиферации лимфоцитов). В целом, предрасположенность пациентов с ЖДА к развитию инфекционных заболеваний не столь велика, как это предполагалось ранее. Напротив, лечение железодефицитных состояний парентеральными препаратами железа значительно увеличивает риск развития инфекций, вероятно, вследствие доступности вводимого железа для использования микроорганизмами и их быстрого роста.

В кардиологической практике, основными симптомами железодефицита являются жалобы на тахикардию, эпизоды гипотонии, снижение толерантности к физической нагрузке, увеличение потребности в нитратах (при сочетании ИБС и анемии), одышку.

ВВ! Диагноз ЖДА основывается на характерной клинико-гематологической картине заболевания и наличии лабораторных доказательств дефицита железа.

1.5.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Проведение физикального обследования рекомендуется всем пациентам при подозрении на ЖДА.

Необходимо обращать внимание на характерные признаки сидеропенического и анемического синдромов для верификации диагноза.

Основными проявлениями сидеропенического синдрома являются:

- изменения кожи (пигментации цвета кофе с молоком) и слизистых оболочек (заеды в углу рта);
- изменения ногтей (ломкость, мягкость, поперечная исчерченность, вогнутость);
- изменения волос (ломкость, тусклость, раздваивание кончиков, алопеция);
- гипотония (мышечная, артериальная);
- изменения обоняния (пристрастие к запахам лака, красок, ацетона, выхлопных газов автомобиля);
- изменения вкуса (пристрастие к мелу, глине, сырым продуктам).

Основные проявления анемического синдрома, обусловленного развитием анемической гипоксии, включают:

- слабость, головную боль, головокружение;
- плохую переносимость физических нагрузок;
- снижение аппетита;
- снижение работоспособности, внимания, обучаемости;
- бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек;
- тахикардию, систолический шум.

Несмотря на четко очерченную клиническую картину ЖДА, симптомы анемии и сидеропении обладают низкой диагностической ценностью и не позволяют уверенно диагностировать ЖДА [уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)].

NB! Синдром хронической усталости связан с анемией всего в 20%. Решающее значение в диагностике ЖДА имеют лабораторные исследования!

1.5.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

С диагностической целью все анализы проводят до приема препаратов железа вследствие резкого искажения результатов

на фоне лечения. После курса лечения контроль проводят после отмены железа через 10-14 дней.

В общем анализе крови для характеристики эритропоэза используют следующие показатели:

- **RBC** – количество эритроцитов RBC в начальной стадии заболевания чаще повышено, при прогрессировании железодефицита и снижении эффективности эритропоэза RBC, а также количество Ret снижается, а в дальнейшем, после назначения препаратов железа, повышается.

- **Концентрация Hb** – основной показатель градации анемии по степени тяжести (табл.1). Стоит помнить, что концентрация HGB может оставаться в пределах нормы на этапе латентного дефицита железа, поэтому необходимо оценить остальные показатели;

Таблица 1. Классификация анемии по степени тяжести в зависимости от уровня гемоглобина:

Диагноз	Небеременные	Беременные
Норма	120 г/л и выше для женщин; 130 г/л и выше для мужчин	110 г/л и выше
Умеренная степень анемии	90–119 г/л	90–109 г/л
Средняя степень анемии	70–89 г/л	70–89 г/л
Тяжелая степень анемии	Менее 70 г/л	Менее 70 г/л

- **Цветовой показатель (ЦП):** отражает относительное содержание Hb в эритроцитах и рассчитывается по формуле:

$$\text{ЦП} = \frac{\text{Hb (г/л)} \times 3}{\text{RBC (3 первые цифры без запятой)}}$$

- **Количество ретикулоцитов (Ret):** в костном мозге из нормобластов выталкивается ядро, и в периферическую кровь поступают Ret, имеющие зернисто-сетчатую субстанцию на месте, где было ядро.

Точным показателем оценки эритропоэза является ретикулоцитарный индекс (РИ), который вычисляют по формуле:

$$\text{PI} = \text{Ret (\%)} \times \text{Ht больного (\%)} : \text{Ht в норме (\%)} ;$$

В норме РИ равен 1. При острой постгеморрагической анемии данный показатель повышается обычно в 2–3 раза, а при гемолизе – в 5–6 раз;

- **Гематокрит (Ht)**– является соотношением между объемом плазмы и объемом форменных элементов крови, выраженном в процентах;

- **МСН** – показатель, отражающий абсолютное содержание Hb в одном эритроците. МСН определяется автоматическими гематологическими анализаторами. Можно вычислить по формуле:

$$\text{МСН} = \frac{\text{Hb (г/л)}}{\text{RBC (3 первые цифры с запятой)}}$$

- **Средняя концентрация Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – МСНС):** показатель, отражающий степень насыщения эритроцита Hb. Входит в перечень обязательных показателей автоматических гематологических анализаторов. Данный показатель можно также рассчитать по формуле: **МСНС = (Hb в г/л: Ht в%) x 10**

- **Средний объем эритроцита (mean corpuscular volume – MCV)** определяется по номограмме, автоматическими гематологическими анализаторами или рассчитывается по формуле:

$$\text{MCV} = \frac{\text{Ht (\%)}}{\text{RBC (3 первые цифры без запятой)}} \times 1000 ;$$

- **Ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width – RDW).** – показатель степени выраженности анизоцитоза эритроцитов, определяется автоматическими гематологическими анализаторами. Считается, что изменения показателя (повышение RDW более 14,5%) выявляются на ранней стадии ЖДС;

- **Морфологические особенности эритроцитов при ЖДА.** Морфологическими особенностями эритроцитов при ЖДА являются: наличие микроцитов – эритроцитов маленького размера, анизоцитоз эритроцитов (встречаются эритроциты разного размера) и пойкилоцитоз эритроцитов (эритроциты имеют разную форму) (рис.4)

Дегенеративные формы эритроцитов

Пойкилоцитоз



Анизоцитоз



Рисунок 4. Морфологические особенности эритроцитов при анемии.

При выявлении анемии первым этапом диагностического поиска является определение характера анемии:

- гипохромная, нормохромная или гиперхромная (по цветовому показателю);
- микроцитарная, нормоцитарная, макроцитарная (по размеру эритроцита);
- регенераторная, гипорегенераторная, арегенераторная (по состоянию костномозгового кроветворения).

На основании этих данных можно предположить наиболее вероятный патогенетический вариант анемии. На следующем этапе задачей является диагностика заболевания, лежащего в основе данного анемического синдрома, т.е. выявление причины анемии у конкретного больного (рис. 5).

Эритроцитарная гистограмма

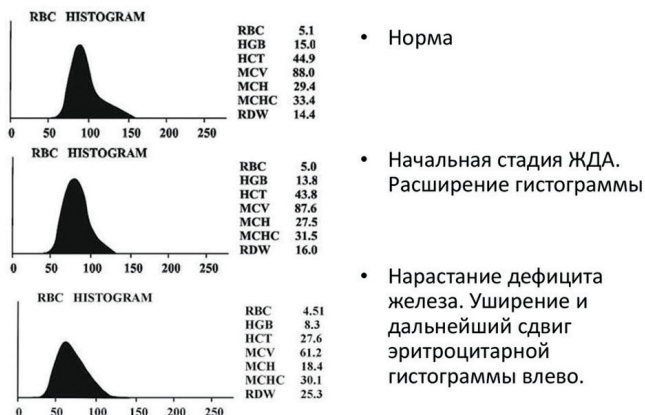


Рис. 5. Эритроцитарная гистограмма при железодефицит

Биохимический анализ крови

Первоначальную оценку статуса обмена железа проводят путем определения **уровня сывороточного ферритина и коэффициента насыщения железом трансферрина (КНЖТ)**.

- **Ферритин:** наиболее специфичный и чувствительный параметр наличия запасов железа в организме. Норма: 30-150 мкг/л

Ограничения применения ферритина:

1. Низкая информативность при беременности;
2. Большой разброс референсных значений;
3. Концентрация ферритина возрастает при:

- заболеваниях печени,
- неопластических процессах,
- при анемии хронических заболеваний,
- воспалении (необходимо параллельно измерять уровень СРБ).

- **Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНЖТ)**

КНЖТ – расчетный показатель, характеризующий транспортный пул железа, косвенно отражающий содержание железа в сыворотке крови. Определяет отношение концентрации

сывороточного железа к ОЖСС сыворотки, выражается в процентах. $\text{КНТЖ} = (\text{СЖ} : \text{ОЖСС}) \times 100\%$. **Норма: 15 – 45 %**

Клиническая значимость: процент насыщения трансферрина железом рассчитывают при проведении дифференциальной диагностики анемий, диагностике гемохроматоза. С помощью коэффициента насыщения трансферрина железом врачи исключают избытка железа при патологиях его распределения в организме пациентов, страдающих заболеваниями печени. Исследование проводится с целью мониторинга эритропоэтической терапии пациентов с почечной недостаточностью, при лечении парентеральными формами.

• **Сывороточное железо (sTfR)** – концентрация железа в сыворотке или плазме крови, не включающее железо в составе гемоглобина и железо ферритина. **Норма: 10,7 – 32,2 мкмоль/л.**

Клиническая значимость:

1. Оценка эритропоэза при хронических заболеваниях почек, апластической анемии, после химиотерапии.

2. Контроль за эритропоэзом после пересадки костного мозга.

3. Оценка эффективности терапии рекомбинантным эритропоэтином при анемии, связанной с нарушением работы почек.

4. Оценка интенсивности изменений запасов железа в организме.

Ограничения:

1. Отсутствие референсных значений для беременных и детей

2. Повышенный уровень sTfR при:

– Нарушении эритропоэза (талассемия, мегалобластная анемия, сидеробластная анемия);

– Повышенном уровне эффективного эритропоэза (гемолитическая анемия, потеря крови и др.);

– Серповидно-клеточной анемии.

• **Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС)** – максимальное количество железа, которое может присоединить трансферрин (транспортный белок, переносящий железо). Под ОЖСС понимают не абсолютное количество трансферрина, а количество железа, которое может связаться с трансферрином. **Норма: 40,6–62,5 ВОЗ: более 69 мкмоль/л.**

Клиническая значимость:

1. Возрастание ОЖСС:

- железодефицитная анемия;
- прием оральных контрацептивов;
- повреждения печени (острый гепатит, цирроз);
- чрезмерное поступление железа в организм;
- частые переливания крови;
- гемохроматоз;
- поздние сроки беременности;
- у детей.

2. Уменьшение показателя ОЖСС:

- нефротический синдром;
- голодание;
- рак и др. онкологические заболевания;
- хронические инфекции;
- гемосидероз.

Ограничения: слишком большой спектр состояний, влияющих на уровень ОЖСС.

• **Трансферрин** – белок плазмы крови, который осуществляет транспорт ионов железа. **Норма: 2,0 – 3,6 г/л**

Клиническая значимость:

1. Основной клинический показатель для дифф.диагностики между железодефицитной (ТФ↑) и гемолитической анемией (ТФ↓),
2. Более точный показатель, чем ОЖСС.

Ограничения:

1. Концентрация ТФ подвержена суточным колебаниям.
2. Острое воспаление способствует снижению уровня ТФ.

• **Растворимые рецепторы трансферрина (sTfR)** – это пептиды, представляющие собой фрагменты рецептора трансферрина, располагающегося на поверхности клеток и обеспечивающего перенос ионов железа внутрь клетки.

Данный показатель отражает состояние эритропоэза в организме. Количество sTfR пропорционально количеству трансферрина. При снижении концентрации сывороточного железа концентрация sTfR возрастает. **Норма: 2,5–2,9 мг/л.**

Определение концентрации sTfR – важное дополнение к существующей диагностике анемий, поскольку не зависит от наличия и степени воспаления.

Для диагностики латентного дефицита железа ВОЗ были разработаны и предложены специальные критерии:

- снижение уровня сывороточного железа менее 12 мкмоль/л;
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки более 69 мкмоль/л;
- процент насыщения трансферрина (НТЖ) менее 17%; расчетный коэффициент, вычисляется по формуле: $\text{НТЖ} = \frac{\text{железо сыворотки (в мкмоль/л)}}{\text{общая железосвязывающая способность сыворотки}} \times 100\%$ (в мкмоль/л);
- содержание гемоглобина не ниже 120 г/л у женщин и не ниже 130 г/л у мужчин.

Основные положения рекомендаций ВОЗ по Концентрации ферритина в сыворотке крови для оценки статуса железа и степени дефицита железа у населения WHO/NMH/NHD:

1. Ферритин является вполне адекватным маркером запасов железа в организме и измерение его концентрации должно использоваться для диагностики дефицита железа у людей, не имеющих других проблем со здоровьем (сильная рекомендация, низкая достоверность доказательств).

2. У лиц, имеющих инфекции или воспаления, концентрация ферритина ниже 30 мкг/л у детей и 70 мкг/л у взрослых может говорить о наличии железодефицита (условная рекомендация, низкая достоверность доказательств).

3. Концентрация ферритина, превышающая 150 мкг/л у женщин до менопаузы и 200 мкг/л у мужчин и неменструирующих женщин, которые не имеют других заболеваний, может указывать на риск перегрузки железом (условная рекомендация, основана на предыдущих руководствах ВОЗ). У взрослых нездоровых людей концентрация ферритина, превышающая 500 мкг/л, также говорит о вероятности перенасыщения железом (условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств).

4. Концентрацию ферритина не следует принимать за единственное основание для риска перегрузки железом. Для установления основной причины этой угрозы пациенты с повышенным уровнем ферритина должны пройти клинические и лабораторные исследования (сильная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств).

5. Низкое значение содержания ферритина в сыворотке крови указывает на истощение запасов железа, но не обязательно показывает степень истощения по мере его прогрессирования.

6. Нормальные концентрации ферритина варьируются в зависимости от возраста и пола. Они являются высокими при рождении, повышаются в течение первых двух месяцев жизни и затем понижаются в более поздний период грудного возраста. В возрасте приблизительно одного года концентрации начинают вновь повышаться, что продолжается до достижения взрослого возраста. Однако, начиная с подросткового возраста, мужчины имеют более высокие значения, чем женщины; эта тенденция продолжается далее до позднего зрелого возраста. У мужчин эти значения достигают пика в возрасте 30-39 лет и затем обычно остаются постоянными приблизительно до 70 лет. У женщин значения ферритина в сыворотке крови остаются сравнительно низкими до менопаузы, а затем повышаются.

7. Концентрация ферритина увеличивается в ответ на лечение, связанное с железом, и может использоваться для мониторинга и оценки влияния проводимой терапии на уровень железа в организме (сильная рекомендация, доказательства умеренного уровня).

8. Ферритин можно измерить с помощью радиометрического и нерадиометрического анализов, а также посредством реакции агглютинации. При этом ни один из методов измерения концентрации не превосходит другой, однако после выбора определенного метода следует придерживаться его для последующего наблюдения за отдельными лицами и группами населения (сильная рекомендация, доказательства умеренного/низкого уровня).

9. Рекомендуются применение международных стандартов ВОЗ по ферритину для калибровки всех коммерческих наборов и в обычной лабораторной практике, особенно при осуществлении контроля за отдельными случаями, для исследований населения или для оценки эффективности мероприятий в области общественного здравоохранения (сильная рекомендация, доказательства умеренного уровня)

10. В таких областях, где имеются широко распространенные инфекции или воспаления, ферритин сыворотки крови

следует оценивать с одновременным измерением двух белков острофазового ответа – С-реактивным белком и альфа-1 кислым гликопротеином (сильная рекомендация, доказательства умеренного уровня).

Таким образом, в отличие от гемоглобина, на уровни ферритина в организме не влияет ни проживание выше уровня моря, ни поведение в отношении курения. Однако ферритин является позитивным острофазным белком, в результате чего его концентрации увеличиваются во время воспаления, в связи с этим более не отражают величину запасов железа. Это делает трудной интерпретацию нормальных или высоких значений ферритина в сыворотке у лиц с островоспалительными реакциями.

NB! Уровень ферритина в сыворотке крови является наиболее широко используемым тестом для оценки запасов железа; КНЖТ отражает доступность железа для эритропоэза и перегрузку железом; С-реактивный белок является маркером воспаления, оценка наличия которого имеет значение при ограниченном поступлении железа для эритропоэза из-за секвестрации и в условиях острого воспаления.

Согласно современным научным данным:

- Уровень ферритина в сыворотке <30 мкг/л является наиболее чувствительным (92%) и специфичным (98%) пороговым значением для выявления истинного дефицита железа (с анемией или без нее); дополнительные лабораторные исследования не требуются.

- При воспалении (СРБ > 5 мг/л-1) и/или уровне КНЖТ $< 20\%$, уровень ферритина <100 мкг/л является четким показателем дефицита железа. Изменения в показателях обмена железа прогрессируют, КНТЖ снижается менее 15%.

- Уровень КНЖТ $< 20\%$ и уровень ферритина > 100 мкг/л-1 обычно указывают на секвестрацию железа при воспалительных состояниях (СРБ > 5 мг/л) или на функциональный дефицит железа при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз.

При оценке уровня ферритина следует помнить о повышении при остром воспалении и онкопатологии, в связи с чем показатель становится недостоверным у таких больных!

- Хотя уровень ферритина >100 мкг/л свидетельствует против абсолютного дефицита железа, при воспалении ввиду повышенной реактивности, его диагностическое значение снижается. Другие показатели, такие как низкая концентрация Нб в ретикулоцитах (< 28 пг) или увеличение доли гипохромных эритроцитов ($> 5\%$), могут расцениваться как признаки дефицита железа.

- Отношение концентрации растворимых трансферриновых рецепторов к логарифму концентрации ферритина, так называемый индекс ферритина ($sTfr/\log Ft$), может использоваться, когда параметры красной крови не определяются автоматически на анализаторе. Индекс ферритина > 2 указывает на истинный дефицит железа и является надежным предиктором ответа на внутривенное введение железа.

1.5.4. СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Формирование железодефицита и, как осложнение, развитие железодефицитной анемии (ЖДА) – процесс постепенный. Если организм получает недостаточное количество железа, он в первую очередь использует «стратегический запас» – из соединений с ферритином. Логичным продолжением будет следующая клиническая картина: гемоглобин в норме, а вот концентрация ферритина в крови начнет уменьшаться (рис.9). Если на этом этапе не принять никаких терапевтических мер по восполнению поступления экзогенного железа, то его запасы в организме закономерно истощаются, поскольку его ионы постоянно участвуют в биохимических реакциях. Следующим этапом закономерно становится развитие железодефицитного эритропоэза: необходимого количества железа для включения в гемовую часть эритроцитов нет, поэтому существенно страдает кроветворная функция костного мозга. В результате

концентрация гемоглобина снижается, а вот количество про-топорфирина в эритроцитах увеличивается. Уровень трансферрина в крови также закономерно падает, поскольку функция транспортных белков не востребована – попросту нечего транспортировать.

Развернутая стадия тяжелой формы железодефицита – ЖДА – сопровождается выраженным снижением концентрации и ферритина, и трансферрина в крови.

Состояние железодефицита в большинстве случаев имеет прогрессирующее течение именно в сторону утяжеления. Вот почему для практикующего врача важно уметь распознать ЖДА еще на стадии ее зарождения, и для этого нужно понимать биохимические закономерности развития ЖДА.

Выделяют следующие стадии ЖДА:

1-я стадия – прелатентный дефицит железа (ПДЖ) клинических проявлений не имеет, характеризуется повышенной абсорбцией железа в ЖКТ; лабораторно отмечается нормальный уровень Нб и СЖ сыворотки крови, повышенная концентрация циркулирующего трансферрина (ТФ) и снижение содержания ферритина сыворотки (ФС) (рис 6)

Стадии развития железодефицитной анемии

	Норма	Стадия 1 Дефицит железа	Стадия 2 Железодефицитная анемия
Депо железа			
Транспортное железо			
Эритрозное железо			
Ферритин (мкг/л)	30-300	< 30	< 15
Насыщение трансферрина (%)	20-45	< 20	< 20
Гемоглобин (г/дл)	норма (12-13)	норма(12-13)	пониженный (< 12-13)



АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

© АНО ДПО «Академия непрерывного медицинского образования»

Рис. 6. Стадии развития железодефицита

2-я стадия – латентный дефицит железа (ЛДЖ) – клинически характеризуется признаками сидеропении; лабораторно – нормальным уровнем Нб, снижением СЖ сыворотки крови,

коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ), низким уровнем ФС.

3-я стадия – железодефицитная анемия клинически характеризуется признаками анемии, сидеропении; лабораторно определяется снижение концентрации СЖ, ФС.

Для железодефицитной анемии характерно (рис. 5,6):

- снижение железа в депо (снижение ферритина);
- снижение уровня сывороточного железа;
- снижение уровня гемоглобина и эритроцитов;
- повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС);
- отсутствие гемосидерина в макрофагах костного мозга;
- наличие тканевых проявлений (сидеропенический синдром);
- повышение растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР);
- снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ);
- изменение размеров и формы эритроцитов (пойкилоцитоз анизоцитоз) (рис.5).

- Морфологическим признаком ЖДА является гипохромия эритроцитов и анизоцитоз со склонностью к микроцитозу.
- Перечисленные морфологические характеристики не позволяют отличить железодефицитную анемию от, так называемой, «анемии хронических заболеваний», в основе которой лежит перераспределительный дефицит железа, связанный с наличием в организме очага воспаления, инфекции или опухоли.

При постановке диагноза анемии как таковой следует также учитывать дополнительные отягощающие факторы, такие как проживание существенно выше уровня моря и курение. VMNIS обращает внимание, что распространённость анемии у людей, живущих в горах, и среди курильщиков может быть недооценена при использовании стандартных предельных значений при анемии.

Таблица 2. Поправки к измеренным концентрациям гемоглобина в зависимости от географического проживания

Высота над уровнем моря, м	Менее 1000	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000	4500
Поправка к значению гемоглобина г/л	-2	-	5	-8	-13	-19	-27	-35	-45

Таким образом, правильнее учитывать поправки к концентрациям гемоглобина в зависимости от проживания над уровнем моря (табл. 2) и отдельно поправки для курильщиков (табл. 3).

Таблица 3. Поправки к измеренным концентрациям гемоглобина для курильщиков

Статус курения	0,5–1 пачка в день	1–2 пачки в день	Более 2 пачек в день
Поправка к значению гемоглобина, г/л	-0,3	-0,5	-0,7

1.5.5. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление ЖДА требует проведения стандартного комплекса инструментальных исследований для выяснения причины развития анемии.

- Рекомендуется: всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии [Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)]:

- рентгенография или КТ органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- УЗИ щитовидной железы.
- ЭКГ (электрокардиография)

- Рекомендуется: всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА мужского пола, а также женщинам в постменопаузе либо в репродуктивном возрасте, у которых ЖДА не коррелирует с ежемесячной потерей менструальной крови или родами, проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии и интестиноскопии в указанном порядке, до момента обнаружения достоверного источника кровопотери в ЖКТ, либо его исключения [Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)].

Исследование верхнего (ЭГДС) и нижнего (колоноскопия или КТ-колоноскопия) отделов ЖКТ проводится у всех взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом железодефицитной анемии мужского пола и у женщин в постменопаузе либо в репродуктивном возрасте, у которых ЖДА не коррелирует с ежемесячной потерей менструальной крови или родами. Выявление по данным ЭГДС эзофагита, эрозий или язв не должно рассматриваться в качестве основной причины ЖДА до момента исследования нижних отделов ЖКТ. При недоступности или наличии противопоказаний к колоноскопии, а также при незавершенной колоноскопии возможно выполнение КТ-колоноскопии или видеокапсульной колоноскопии.

В случаях, когда источник кровопотери в верхнем и нижнем отделах желудочно-кишечного тракта найти не удастся, необходимо провести эндоскопическое исследование тонкой кишки (интестиноскопию). Это исследование целесообразно провести с использованием метода видеокапсульной интестиноскопии). Впоследствии, в случае обнаружения при видеокапсульной интестиноскопии патологии, требующей морфологической верификации диагноза и/или элиминации источника кровотечения, может быть применен метод баллонно-ассистированной интестиноскопии.

Наиболее трудными для диагностики являются кровопотери в замкнутые полости, которые наиболее часто встречаются при эндометриозе – эктопическом разрастании эндометрия, чаще всего в мышечном и подслизистом слоях матки, реже – экстрагенитально. При этом излившееся с кровью железо повторно не используется для эритропоэза, что приводит к развитию железодефицита. Аналогичная ситуация в виде кровопотерь в замкнутые полости наблюдается при изолированном легочном сидерозе, а также гло-

мических опухолях, возникающих в замыкающихся артериях и встречающихся в некоторых артерио-венозных анастомозах, например, в легких, плевре. Эти опухоли, особенно при изъязвлении, могут приводить к кровопотерям и развитию ЖДА.

Другими источниками кровопотерь могут быть носовые кровотечения, главным образом, у пациентов с геморрагическими диатезами (наследственная телеангиэктазия иммунная тромбоцитопения и др.), гематурии различного происхождения (хронический гематурический нефрит, IgA-нефропатии, мочекаменная болезнь, перманентный внутрисосудистый гемолиз), ятрогенные кровопотери (частые повторные заборы крови для исследований), кровопускания (при эритремии).

1.5.6. ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов с ЖДА рекомендуется: проводить комплекс исследований для выяснения причины развития ЖДА и диагностики сопутствующей патологии:

- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтранспептидаза) с определением основных показателей функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы;

- проведение скрининга на наличие вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса:

1. Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в крови) или Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови;

- 2) Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови;

- 3) Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови и Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови.

– анализ мочи общий.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5). Результаты перечисленных базовых исследований могут указывать направление дальнейшего диагностического поиска.

Не рекомендуется проводить исследования костного мозга для подтверждения диагноза ЖДА за исключением отдельных случаев [уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)].

Характерной особенностью костного мозга при ЖДА является уменьшение количества сидеробластов – эритрокариоцитов, содержащих гранулы железа (в норме 20-40%) (рис. 7).

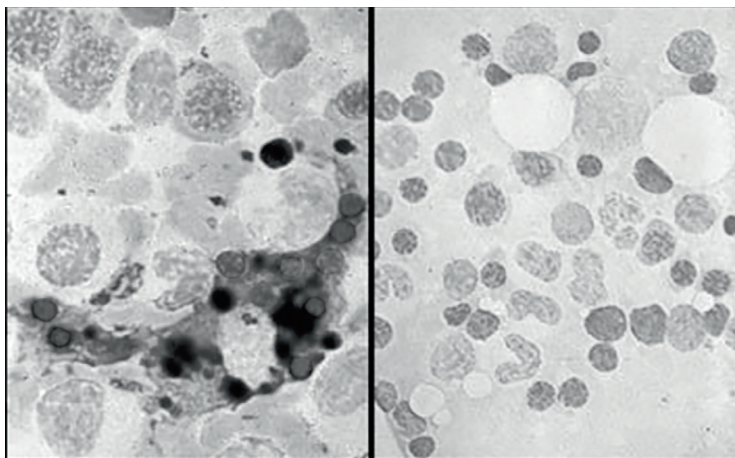


Рисунок 7. Костный мозг в норме – имеются сидерофаги и сидеробласты (слева) и при ЖДА – сидерофаги и сидеробласты отсутствуют (справа) [3]

Необходимость в проведении пункции и трепанобиопсии костного мозга может возникнуть в случаях упорной, резистентной к лечению анемии и/или при наличии других цитопений (лейко– или тромбоцитопении).

1.6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

ЖДА необходимо дифференцировать с другими гипохромными анемиями: анемией хронических заболеваний и сидероахристическим анемиями.

1. Анемии, осложняющие течение хронических воспалительных и опухолевых заболеваний («анемия хронических заболеваний» (АХЗ)). АХЗ имеет определенные причины развития и довольно сложный патогенез. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ, кроме наличия основного заболевания необходимо проведение обследования. Наиболее информативными лабораторными показателями являются НТЖ, СФ и рТФР (табл 4). Основными причинами развития АХБ являются:

- инфекции, протекающие хронически (туберкулез, сепсис, остеомиелит, абсцесс легких, бактериальные эндокардиты и др.);
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит);
- хронические заболевания печени (гепатит, цирроз);
- хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).
- злокачественные новообразования (солидные опухоли, множественная миелома, лимфомы).

Патогенз АХЗ (рис. 8). В настоящее время считается, что образование гепцидина – ключевой механизм развития АХЗ.

Являясь гормоном, секретируемым гепатоцитами в условиях воспаления, гепцидин блокирует всасывания железа в кишечнике и реутилизацию железа из депо (депонирование железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы), тем самым снижая концентрацию железа в плазме крови, что способствует развитию железодефицитного эритропоэза.

Другим важным фактором развития АХБ является неадекватно низкая продукция ЭПО вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, ведущую роль в развитии АХБ играет комплекс факторов, основными из которых являются нарушение гомеостаза железа

вследствие повышенной продукции гепсидина и нарушение эритропоэза в виде неадекватно низкой продукции ЭПО степени анемии, что является патогенетическим обоснованием терапевтического применения при них эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП).



Рисунок 8. Патогенез АХЗ [10]

Стоит помнить, что АХЗ развивается не только при хронических, но и острых воспалительных заболеваниях. Снижение уровня Hb можно обнаружить уже менее, чем через 2 недели от начала заболевания. Обычно это умеренная, микроцитарная анемия с уровнем Hb 90–130 г/л и гематокритом 30–40%. Лишь у 20% пациентов гематокрит может снижаться меньше 25%. При хроническом течении анемии, она становится более гипохромной с более выраженным воспалительным компо-

нентом в ее этиологии. При острой инфекции, когда анемия развивается быстро, она является нормохромной.

Принципиальное различие между ЖДА и АХБ заключается в том, что ЖДА имеет отношение к абсолютному дефициту железа, тогда как патофизиология АХБ является мультифакторной. С высокой долей вероятности об АХБ следует думать, если анемия развилась на фоне тяжелых заболеваний. АХБ необходимо также исключить в случаях, когда пероральная ферротерапия в течение 4 нед не привела к повышению НЬ >10 г/л. С этой целью проводится определение биохимических показателей обмена железа с расчетом коэффициента НТЖ и концентрации сывороточного ферритина.

Следует учитывать, что уровень СФ повышается в условиях воспаления (острые и хронические инфекции, болезни печени, аутоиммунные и онкологические заболевания), что может маскировать наличие дефицита железа (ДЖ). Поэтому при повышенном уровне СРБ (>10 мкг/л) ДЖ констатируется при СФ <50 мкг/л. Для выявления ДЖ в случаях часто встречающегося сочетания ЖДА и АХБ, при котором ФС, как правило, нормальный или повышен, в клинической практике рекомендуется использование коэффициента НТЖ (табл. 4).

Таблица 4. Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний (АХЗ)

Показатель	Норма*	ЖДА	АХЗ
Сывороточное железо	10,7–32,2 мкмоль/л	↓	↓ N
ОЖСС	46 – 90 мкмоль/л	↑	N или ↓
НТЖ	17,8-43,3%	↓	N↓↑
Ферритин сыворотки	11,0-306,8 нг/мл	↓	N или ↑
рТФР	2,9 мкг/мл	↑	N

Примечание: N – нормальное значение показателя; ↓ – снижение показателя; ↑ – повышение показателя.

2. Сидероахрестическая анемия (греч. *Sideros* – железо; *achrestos* – бесполезный) – это анемия неиспользования железа, железорефрактерная (нем. *refrakter* – невосприимчивый), то есть невосприимчивая к лечению железом, так как для неё характерно высокое содержание его в сыворотке крови.

Для САА также характерен костномозговой сидеробластоз, поэтому она является сидеробластной. К этой группе заболеваний относят анемии, обусловленные нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема, а так же включением железа в молекулу гемоглобина.

Синтез гема – сложный, многоэтапный процесс, который начинается с превращения янтарной кислоты в дельта-аминолевулиную кислоту. На этом этапе основное участие в синтезе принимает кофермент пиридоксальфосфат – производное витамина В6. На втором этапе образуется протопорфирин IX. И третий, завершающий этап, заключается в присоединении к протопорфирину IX железа при помощи фермента гемсинте – 32 тазы (феррохелатазы). При отсутствии или недостаточности какого-либо фермента может блокироваться синтез гема на любом уровне.

При сидероахрестической анемии нарушенный синтез порфиринов ведёт к снижению в эритроците содержания гемоглобина и накоплению в организме несвязанного железа:

- В гемограмме снижен уровень гемоглобина, в меньшей степени снижено число эритроцитов, поэтому наблюдается гипохромия (цветовой показатель 0,4–0,6).
- Количество тромбоцитов и лейкоцитов в пределах нормальных показателей, однако, количество ретикулоцитов может быть значительно повышено.
- В миелограмме (анализ клеток костного мозга) увеличено количество сидеробластов. Уровень сывороточного железа повышен.
- Количество порфиринов в эритроцитах снижено.
- В моче высокий уровень порфиринов и дельта-аминолевуленовой кислоты.

Приобретённые формы САА возникают чаще у пожилых пациентов. Сидероахрестическую анемию может вызвать приём некоторых противотуберкулёзных препаратов (например, тубазида). Это, по-видимому, связано с токсическим угнетением кофермента пиридоксальфосфата и, таким образом, с развитием САА. Но чаще комплексное и длительное применение противотуберкулёзных препаратов ведёт к угнетению костномозгового кроветворения и развитию гипо- или апластической анемии, а также эти препараты обладают гепатотоксическим действием.

Недостаточное поступление пиридоксальфосфата, уменьшение его запасов в организме также приводит к САА. Генез этого состояния не всегда ясен, но лечение витамином В6 даёт положительные результаты (очень редко, но встречается пиридоксинрезистентная форма).

При хроническом алкоголизме развитие САА также связано с угнетением кофермента пиридоксальфосфата.

Некоторые заболевания крови (например, миелолейкозы) также могут вызвать САА. Возникновение ее при миелолейкозе может быть связано с подавлением ферментов порфиринового обмена гиперплазированными элементами костномозгового кроветворения под влиянием Филадельфийской Ph- хромосомы.

Интоксикация свинцом также приводит к развитию САА, сюда же можно отнести развитие этой анемии при воздействии кадмия, лития, то есть интоксикацию тяжелыми металлами. Интоксикация свинцом (Pb) называется сатурнизмом. Сатурнизм относится к профессиональным заболеваниям. Свинец (Pb) – тяжелый мягкий металл, обладающий рядом весьма ценных свойств. Металлический свинец применяется для изготовления аппаратуры водопроводных труб, аккумуляторов, свинцовой фольги, типографских сплавов (стереотипных, литьевых и др.), припоя. Широкое применение свинец находит для защиты от рентгеновских и других ионизирующих излучений. Свинцовые интоксикации могут наблюдаться при добыче свинцовых руд, выплавке свинца, производстве свинцовых белил, сурика. Важнейшими являются аккумуляторное производство, кабельное и полиграфическое, производство дроби, пуль, а также гончарное производство, малярные работы с применением свинцовых красок. Загрязнение свинцом атмосферного воздуха, почвы и воды в окрестностях производств создаёт угрозу поражения населения и, особенно, детей, чувствительных к его воздействию. Этот металл является политропным ядом, он обладает рядом действий на организм человека: воздействие на нервную систему (нейросатурнизм), желудочно-кишечный тракт (свинцовая колика), ферментные системы порфиринового обмена.

Свинец меняет путь метаболизма гема, в частности он воздействует на фермент феррохелатазу (гемсинтетазу), то есть

включение железа в протопорфирин IX, и образование гема, поэтому развивается анемия неиспользования железа (САА). Нормальное или повышенное содержание железа в сыворотке крови, его неиспользование, даёт развитие гипохромной анемии, с развитием ретикулоцитоза, как одного из кардинальных симптомов сатурнизма.

Таблица 5. Дифференциальная диагностика железодефицитной и сидероахрестической анемии.

Показатели	ЖДА	Сидероахрестическая анемия
Ферритин	снижен	норма/повышен
Сывороточное железо	снижено	норма/повышено
Насыщение трансферрина железом	снижено	норма/повышено
Десфераловый тест	отрицательный	положительный
Ретикулоциты	снижены или норма	снижено/повышено
Базофильная зернистость	отсутствует	есть
Hb (гемоглобин)	снижен	снижен

Главным в лечении сатурнизма является выведение свинца из организма. Для этого существуют комплексоны – препараты, связывающие соли тяжёлых металлов и выводящие их с мочой. К ним относятся: 1. Тетацин кальция (CaNa_2 ЭДТА) в/в 20 мл 10% р-р 1 раз в день х 3 дня, интервал 4–5 дней (2-3 цикла); 2. Пентацин (CaNa_3 ДТПУ – более эффективен) 20 мл 5% р-ра, 1 раз в день х 3 дня, интервал 4–5 дней всего 2 цикла внутривенного введения. С целью профилактики развития сатурнизма у контактирующих со свинцом 2 раза в год (весной и осенью) по 3 недели проводятся курсы приема пектинов (1 р/д 200 г пектиновый кисель).

- Причиной САА может стать врожденная недостаточность ферментов порфиринового обмена (порфирии). Порфирия или порфириновая болезнь (греч. Порфириос – «багряный», пурпурный) – почти всегда наследственное нарушение пигментного обмена с повышенным содержанием порфиринов

в крови и тканях и усиленным выделением их с мочой и калом. При порфириях происходят «ошибки» метаболизма синтеза гемоглобина. Первичное нарушение может возникать в печени (печеночная порфирия – *porphyria hepatica*) или в костном мозге (эритропоэтическая порфирия – *porphyria erythropoietica*), иногда в обоих этих органах. Наиболее типичным представителем печеночной порфирии является порфирия, обусловленная дефицитом дегидразы дельта–аминолевулиновой кислоты, а эритропоэтической – врожденная порфирия (болезнь Гюнтера). При этом гем (небелковая часть гемоглобина) не синтезируется, а накапливаются порфириногены. И в том, и в другом случае развивается сидероахрестическая анемия. Очень важным симптомом для порфирий является накопление порфиринов в коже, которая приобретает коричневый оттенок, истончается, становится чувствительной к солнечному свету, лопается (со временем формируются шрамы). Еще одним важным симптомом печеночной порфирии являются боли в животе, которые сопровождаются запорами, подобно свинцовой колике при сатурнизме, что связано с нарушением моторики кишечника под воздействием порфиринов. Во время приступов порфирий происходит окрашивание мочи (от розового до красно-бурого цвета). Окрашивание усиливается под воздействием солнечных лучей. К провоцирующим факторам, способным перевести латентно протекающую порфирию в острую форму, относятся голодание, бактериальные или вирусные инфекции (например, гепатиты), алкоголь, прием некоторых лекарственных препаратов (НПВП, барбитураты, некоторые антибиотики, сульфаниламиды и др.), изменение у женщин гормонального профиля (менархе, беременность), инсоляция. Улучшить состояние при болезни Гюнтера можно с помощью пересадки костного мозга. При печеночной порфирии назначают гепатопротекторы: холестирамин (усиление выведения желчных кислот), коллесиптол (пигментный обмен), гематин (модификация ферментной активности), хингиминовые препараты (делагил) – иммуносупрессия; фогем, фосфадем (фотозащитная активность). При эритропоэтических порфириях назначают активированный уголь (60 г х 3 р/д), с целью адсорбции порфиринов в кишечнике; переливание эритроцитарной массы в избыточных количествах для по-

давления собственного эритропоэза; комплексообразующие (дефероксамин) для выведения избыточного железа.

- Микроцитарная гипохромная анемия является характерным морфологическим признаком **β -талассемии**, тяжелые формы которой ассоциируются с глубокой анемией и выраженными признаками перегрузки железом (повышенные показатели сывороточного ферритина и НТЖ, сниженные – трансферрина и ОЖСС). *Однако, легкие субклинические формы талассемии, протекающие с легкой микроцитарной гипохромной анемией, зачастую расцениваются как железодефицитные без исследования сывороточных показателей метаболизма железа, что влечет за собой назначение неадекватной ферротерапии, способной привести к ускоренному развитию тканевой перегрузки железом.*

В ОАК при талассемии определяется гипохромная гиперрегенераторная анемия разной степени тяжести. В мазке крови обнаруживают гипохромные эритроциты малых размеров, мишеневидные, различной формы; много нормоцитов. В биохимическом анализе крови выявляются гипербилирубинемия за счет свободной фракции, гиперсидеремия, снижение ОЖСС, повышение активности ЛДГ.

1.7. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают первое место в структуре причин ЖДА у мужчин и женщин в постменопаузе и второе место среди женщин до наступления менопаузы. В то же время патология ЖКТ может быть причиной и других видов анемий (В12-дефицитная, фолиеводефицитная и др.).

Воспалительные заболевания кишечника. Анемия – одно из наиболее частых осложнений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). По разным данным от 30 до 70% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника страдают от рецидивирующей анемии. При ВЗК одновременно существуют несколько патогенетических вариантов анемии:

1. Нарушение всасывания железа, витамина В12 и фолиевой кислоты. Данное состояние развивается и при язвенном колите и при болезни Крона, однако наибольшей выраженности достигает у пациентов с болезнью Крона при вовлечении в процесс тощей и подвздошной кишки.

2. Хроническая кровопотеря. Хронические рецидивирующие кровотечения являются наиболее частым состоянием при ВЗК, степень может варьировать, достигая значительных масштабов при язвенном колите.

3. Анемия хронических заболеваний развивается вследствие длительного воспаления с повышением уровня интерлейкинов (ИЛ-1,6,10); интерферона-гамма (ИФН-γ) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), которые стимулируют выработку белка гепсидина в печени, ингибирующего всасывание пищевого железа в двенадцатиперстной кишке. Также при воспалении происходит нарушение реутилизации железа (клетки мононуклеарной фагоцитарной системы захватывают и удерживают свободно циркулирующее сывороточное железо).

4. Угнетение эритропоэза с связи с приемом лекарственных препаратов. Многие препараты, применяемые при лечении ВЗК, такие как сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин, оказывают выраженное угнетающее действие на эритропоэз, приводя к развитию гипорегенераторной анемии.

5. Гемолитическая анемия, характерная для язвенного колита, обусловлена аутоиммунными механизмами.

Целиакия. Анемия является наиболее распространенным симптомом глютеновой энтеропатии, встречающимся у 32–69% взрослых пациентов. По данным литературы 5% пациентов с необъяснимой ЖДА позднее будут иметь гистологически подтвержденную целиакию. Скрытое кровотечение обнаруживается примерно у половины пациентов с глютеновой энтеропатией, придерживающихся безглютеновой диеты. Нарушение всасывания железа, витамина В12 и фолиевой кислоты, а также потеря крови являются основными патогенетическими факторами анемии при целиакии вследствие атрофии слизистой кишечника. Не меньшую роль в патогенезе играет воспаление: ИЛ-1,6,10, ИФН-γ и ФНО-α являются индукторами гепсидина, ограничивающего транспорт железа в клетку ворсинками тонкой кишки.

Гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Более 50% пациентов с необъяснимой рефрактерной ЖДА имеют активную инфекцию *Helicobacter pylori*. Данные, свидетельствующие о том, что эрадикация этой бактерии существенно влияет на течение ЖДА, были подтверждены двумя мета-анализами рандомизированных контролируемых исследований. Согласно Маастрихт IV, а также другим национальным и международным руководствам, рекомендуется эрадикация *Helicobacter pylori* для лечения ЖДА неизвестного происхождения. Возможные механизмы, лежащие в основе патогенеза ЖДА, связанной с *Helicobacter pylori*, включают скрытое хроническое кровотечение из-за микроэрозий слизистой желудка, конкуренцию за пищевое железо среди бактерий, сниженную концентрацию аскорбиновой кислоты в желудочном соке, влияющую на всасывание железа.

Операции на желудке и двенадцатиперстной кишке. Частота возникновения анемии после операций на желудке колеблется от 12 до 47%. ЖДА после оперативных вмешательств может возникать вследствие желудочно-кишечных кровотечений, пониженного всасывания пищевого железа из-за сниженной секреции соляной кислоты или исключения двенадцатиперстной кишки из пищеварительного канала. Снижение секреции соляной кислоты и пепсина при резекции желудка приводит к нарушению высвобождения витамина В12 из пищевых белков, а снижение выработки внутреннего фактора ухудшает его всасывание.

Аутоиммунный атрофический гастрит. Аутоиммунный гастрит составляет 20–30% случаев ЖДА, резистентных к пероральному железу. Данное состояние представляет собой хроническое прогрессирующее воспалительное состояние, приводящее к уменьшению или исчезновению париетальных клеток, что приводит к снижению продукции кислоты (гипохлоридрия или ахлоридрия), а также нарушению образования внутреннего фактора Касла, вследствие чего позднее к ЖДА присоединяется В12-дефицитная анемия.

Злокачественные новообразования ЖКТ. В 10–17% случаев причиной ЖДА у мужчин и женщин старше 40 лет являются онкологические заболевания ЖКТ, прежде всего колоректальный рак. В свою очередь, распространенность анемии

у пациентов с колоректальным раком составляет до 50–60%. Нередко анемия является единственным проявлением рака правой половины толстой кишки в течение длительного времени. При злокачественных новообразованиях анемия имеет сложное происхождение и может быть обусловлена различными причинами, включая дефицит железа (хроническая кровопотеря, например, при колоректальном раке; недостаточное поступление железа при нарушении питания, связанном с отсутствием аппетита или тошнотой/рвотой), подавление эритропоэза (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, например, при метастазировании), гемолиз. Важную роль в развитии анемии играют химиотерапия и лучевая терапия, которые оказывают прямое подавляющее действие на кроветворение. Некоторые противоопухолевые препараты (например, содержащие платину) обладают нефротоксичностью и могут вызывать анемию за счет снижения образования эритропоэтина в почках. К основным онкологическим причинам потери железа относят карциному толстого кишечника (10–15% случаев), карциному желудка (5%), эзофагальную карциному (1–2%), опухоли тонкого кишечника (1–2%).

Дивертикулярная болезнь. Дивертикулярная болезнь составляет 30–50% случаев массивных кровотечений из нижних отделов ЖКТ. Анемия чаще всего наблюдается у пожилых пациентов (от 60 лет и старше) и при развитии острого кровотечения.

Ангиодисплазия. При ангиодисплазии хрупкие тонкостенные сосудистые мальформации легко подвержены разрыву и, следовательно, могут быть причиной сильного кровотечения. Ангиодисплазия составляет до 5% случаев всех установленных желудочно-кишечных кровотечений и до 40% случаев неясного источника кровотечения из ЖКТ. Установлено, что ангиодисплазия наблюдается у 61% пациентов старше 60 лет. Хроническая ангиодисплазия может трудно поддаваться лечению из-за часто рецидивирующих кровотечений из множественных поражений, что приводит к хронической ЖДА.

Заболевания печени. Среди пациентов с различными заболеваниями печени 75% имеют анемию. Основными причинами являются: кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, повышение продукции провоспалительных цитокинов,

обладающих способностью изменять обмен железа, выработку эритропоэтина и укорачивать продолжительность жизни эритроцитов. При циррозе печени развивается белково-синтетическая дисфункция: недостаточность плазменных факторов свертывания крови и гипопротеинемия, в том числе снижение трансферрина. У людей с хроническим заболеванием печени, вызванным употреблением алкоголя, нарушается обмен фолиевой кислоты, ее метилирование в печеночной клетке, что приводит к дефициту фолатов в сыворотке крови. При алкогольных циррозах печени происходит подавление эритропоэза вследствие прямого токсического действия алкоголя на костный мозг. Токсическое воздействие высоких доз алкоголя происходит и на слизистую оболочку желудка с последующим нарушением синтеза фактора Касла (B12-дефицитная анемия); также при циррозе печени имеет место снижение запасов витамина B12. При вирусных гепатитах анемия может относиться к числу побочных эффектов противовирусной терапии (преимущественно рибавирином), при 17 этом развивается гемолиз эритроцитов, полностью обратимый по окончании терапии. В редких случаях у лиц, перенесших вирусный гепатит С, развивается апластическая анемия. Хотя патогенез апластической анемии неизвестен, наиболее вероятным является необратимое поражение стволовых кроветворных клеток, вызванное вирусами. Частота летальных исходов при постгепатитной апластической анемии превышает 80%, а средняя выживаемость после развития цитопении составляет 10 недель.

Пернициозная анемия. Пернициозная анемия является аутоиммунным состоянием, при котором происходит выработка антител к внутреннему фактору Касла или к париетальным клеткам слизистой желудка. Следовательно, не происходит связывания витамина B12 с внутренним фактором, что делает невозможным всасывание этого витамина.

Прием ИПП, блокаторов H2-рецепторов, антацидов. Лекарственные препараты, которые уменьшают желудочную кислотность, могут снизить всасывание витамина B12, т.к. соляная кислота играет роль в отделении витамина B12 от пищевых белков. Длительное использование наиболее вероятно вызовет клинически значимый дефицит витамина B12.

Таким образом, анемический синдром, являющийся частым спутником большинства заболеваний органов пищева-

рения, нередко становится «маской» многих распространенных и тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Ключевым моментом диагностики является правильное и своевременное определение вида и причины развития анемии, что позволяет обеспечить адекватную коррекцию гематологических нарушений и улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

1.8. ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Целью лечения ЖДА является введение железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин 120-140 г/л, у мужчин 130-160 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (ферритин сыворотки > 40-60 мкг/л).

Если тезис классической гематологии о том, что вылечить ЖДА можно только с помощью препаратов железа, уже никем не обсуждается, то выбор самого препарата создает определенные трудности. Основными требованиями к лекарственному средству следует назвать его терапевтическую эффективность, низкую токсичность, безопасность и высокую комплаентность.

Препараты железа в зависимости от пути введения в организм подразделяют на (см Приложение 1):

- пероральные
- парентеральные.

Дальнейшее разделение препаратов железа проводят по другому признаку: в зависимости от химического состава они могут быть простыми (например, сульфат железа [II], глюконат железа [II], лактат железа [II], fumarat железа [II]) и комбинированными, в состав которых дополнительно входят другие вещества (аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, витамин B12, микроэлементы). Особняком стоит группа препаратов на основе железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса.

ВВ! Диетотерапия не способна восполнить дефицит железа!

1.8.1. ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Всем пациентам с ЖДА рекомендуется назначение пероральных лекарственных препаратов железа с целью возмещения дефицита железа в организме. Дозы железосодержащих препаратов и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения [Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)].

Для лечения и профилактики используют пероральные препараты солей железа, наиболее часто – сульфат железа. Пероральные препараты железа для лечения ЖДА могут быть условно разделены на ионные солевые (преимущественно двухвалентные) и препараты железа (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК). Рандомизированные исследования последних лет доказали, что эффективность солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК в лечении ЖДА одинакова.

В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики железодефицита – 60 мг в день. В процессе лечения ЖДА солевыми препаратами железа могут возникать следующие проблемы:

- передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- выраженный металлический привкус;
- окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;
- частый отказ пациентов от лечения (до 30–35% приступивших к лечению), т.е. низкая комплаентность.

Примерно у 20% пациентов на фоне лечения развиваются понос или запор, которые купируют симптоматической терапией. Признаки раздражения желудка, такие как тошнота и ощущение дискомфорта в эпигастральной области, минимизируют, принимая препараты железа во время еды или снижая их дозу. Применение высокодозированных препаратов железа сопровождается увеличением частоты побочных эффектов со

стороны желудочно-кишечного тракта. Длительность лечения определяется глубиной исходного железодефицита и может варьировать от 1 до 3 месяцев.

В настоящее время накапливаются доказательства того, что применение низкодозированных препаратов железа короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применявшиеся ранее высокодозированные препараты, в том числе в виде повторных (2-3 раза в день) приемов.

Взаимодействие препаратов железа с другими веществами:

- При одновременном применении соли железа снижают всасывание таких препаратов, как тетрациклины, ингибиторы гиразы (например ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин), пеницилламин, леводopa, карбидопа и метилдопа.

- У пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином натрия, соли железа снижают его всасывание.

- Большие дозы препаратов железа снижают почечную абсорбцию препаратов цинка (последние рекомендуется принимать за 2 ч после приема препаратов железа). Всасывание железа снижается при одновременном назначении колестирамина, антацидов (содержащих алюминий, магний, кальций, висмут) и добавок, содержащих кальций и магний.

- Одновременное применение солей железа и НПВС может усилить повреждающее действие железа на слизистую оболочку ЖКТ.

- Чай, кофе, растительная пища, содержащая железохелатирующие агенты (такие как фосфаты, фитаты, оксалаты), молоко, яйца снижают всасывание железа.

- Аскорбиновая кислота и лимонная кислота увеличивают всасывание железа.

- Этанол увеличивает абсорбцию железа и риск возникновения токсических осложнений.

1.8.2. ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО (ВНУТРИВЕННОГО) ПРИМЕНЕНИЯ

Применение внутривенных препаратов железа показано пациентам:

- с расстройствами всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника,
- пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и синдромом мальабсорбции,
- пациентам с ХБП в преддиализном и диализном периодах,
- в случае необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза (например, перед большими оперативными вмешательствами).

Основные препараты железа для парентерального применения:

Железа карбоксимальтозат – раствор для внутривенного введения, содержит трехвалентное железо в стабильной форме в виде комплекса железа, состоящего из многоядерного железогидроксидного ядра с углеводным лигандом. Из-за высокой стабильности комплекса существует только очень небольшое количество слабо связанного железа (также называемого лабильным или свободным железом). Комплекс создан, чтобы обеспечить контролируемый источник утилизируемого железа для транспортирующих и депонирующих железо белков организма (трансферрин и ферритин соответственно).

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс – многоядерные центры железа (III) гидроксида окружены снаружи множеством нековалентно связанных молекул сахарозы. В результате образуется комплекс, молекулярная масса которого составляет приблизительно 43 кД, вследствие чего его выведение через почки в неизменном виде невозможно. Данный комплекс стабилен и в физиологических условиях не выделяет ионы железа. Железо в этом комплексе связано со структурами, сходными с естественным ферритином.

Рекомендуется назначение внутривенных препаратов железа пациентам с ЖДА в случаях неэффективности, плохой

переносимости или наличия противопоказаний к применению пероральных лекарственных препаратов железа для достижения излечения (Приложение 3). Длительность терапии рассчитывается индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и степени дефицита железа. [Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)].

Лечение парентеральными препаратами обычно проводят 1–3 раза в неделю. При использовании парентеральных препаратов железа не рекомендуется превышать общий дефицит железа, который предварительно рассчитывают по формуле:

Общий дефицит железа (мг) = Масса тела больного (кг) x (Нб норма (г/л) – Нб больного (г/л)) x 0,24 + Депо железа (мг) (формула 1)

Коэффициент $0,24 = 0,0034 \cdot 0,07 \cdot 1000$: – содержание железа в Нб – приблизительно 0,34%; – объем крови – 7% массы тела; – 1000 – перевод граммов в миллиграммы.

Депо железа у пациентов с массой тела: – менее 35 кг – 15 мг/кг, целевая концентрация Нб – 130 г/л; – более 35 кг – 500 мг, целевая концентрация Нб – 150 г/л. Особенностью данной формулы является учет железа в депо, составляющего значимую (более 30%) часть общего количества железа. Снижение запасов железа в депо может быть доказано по снижению концентрации СФ. Зная общий дефицит железа в организме (в мг) и количество железа в 1 ампуле препарата (например, 100 мг), можно рассчитать необходимое количество ампул на курс лечения по формуле:

$$\text{Количество ампул для введения} = \frac{\text{Общий дефицит железа}}{100 \text{ мг}}$$

В настоящее время имеются специально разработанные онлайн-калькуляторы для определения индивидуальной потребности в железе с расчетом кратности введения парентерального препарата, например: *irondose.com*.

Возможны нежелательные явления при использовании парентеральных препаратов железа. Могут возникнуть различные нежелательные явления – местные (покраснение, жжение, зуд) и общие (аллергические, анафилактические). Последние характерны для парентеральных препаратов железа, содержащих декстран. Это требует наблюдения больного, применения

тест-дозы перед началом лечения, точного расчета количества железа, которое следует ввести во избежание повреждающего действия его повышенной концентрации в циркуляции. Необходимо иметь в виду возможность возникновения нежелательных явлений, обусловленных гиперчувствительностью пациента к препаратам железа, вводимым даже в очень низких дозах.

Для того чтобы терапия парентеральными препаратами железа была эффективной и безопасной для пациента необходимо строгое выполнение следующих принципов лечения:

- применение современных парентеральных препаратов железа с меньшей токсичностью, без анафилактикоидных реакций, опасных для жизни больного;
- определение индивидуального дефицита железа в организме больного по формуле 1;
- прекращение терапии после восполнения общего дефицита железа во избежание опасного перенасыщения организма железом (контроль КНЖТ). По этим же соображениям желателно проводить терапию парентеральными препаратами железа под контролем НТЖ;
- соблюдение техники проведения внутривенной инфузии препаратов железа;
- обязательное выполнение требования инструкции по применению парентерального препарата железа, если предусмотрено введение пробной дозы перед началом лечения;
- лечение рекомендуется проводить в диапазоне безопасных доз, так как нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми.

NB! Во время терапии парентеральными препаратами железа не следует назначать одновременно пероральные формы железа!

Внутривенные инфузии препаратов железа сопряжены с опасностью анафилактического шока у 1% пациентов (характерно для препаратов, содержащих декстран), развитием перегрузки железом и токсических реакций, связанных с активацией ионами железа свободнорадикальных реакций биологического окисления.

ВВ! Внутримышечное введение препаратов железа не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения.

1.8.3. ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Проведение гемотрансфузионной терапии рекомендуется по индивидуальным показаниям пациентам с ЖДА тяжелой степени и пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, если есть риск декомпенсации состояния на фоне анемии [Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)].

Показания для начала гемотрансфузионной терапии должны определяться лечащим врачом в индивидуальном порядке. При определении показаний к трансфузии следует принимать во внимание наличие у пациента сопутствующей патологии, например, ишемической болезни сердца, что может потребовать проведения гемотрансфузионной терапии даже при умеренном снижении гемоглобина.

1.9. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Мониторинг эффективности лечения препаратами железа на этапе лечения:

- Рекомендуется проводить контроль эффективности лечения ЖДА путем мониторинга показателей гемограммы (ОАК) и сывороточных показателей обмена железа (ферритин, КНЖТ) у всех пациентов, получающих лечение препаратами железа.

- Эффективность лечения пациентов с ЖДА определяется по динамике клинических и лабораторных показателей:

самочувствие пациентов начинает улучшаться через 5-6 дней после начала ферротерапии, содержание ретикулоцитов повышается через 8-12 дней, содержание гемоглобина возрастает через 2,5-3 недели и нормализуется в большинстве случаев через месяц или позже.

Продолжительность терапии:

- До нормализации уровня гемоглобина, затем в течение 3 месяцев до восполнения запасов железа в половинной дозе.
- При сохранении признаков тканевого дефицита железа терапию следует продолжать до полугода.
- После трёх месяцев поддерживающей терапии целесообразно проверить содержание железа, ферритина, ОЖСС (оптимальное содержание ферритина – не менее 30 мкг/л).
- Если причиной кровопотери являются месячные, в дальнейшем лечение проводят ежемесячно во время менструации.

По окончании курса лечения препаратами железа необходимо контролировать показатели гемоглобина ежемесячно в течение года для определения необходимости поддерживающей ферротерапии.

Критерии эффективности лечения ЖДА пероральными препаратами железа:

- ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается (обычно на 2–3% или 20–30‰) по сравнению с их количеством до начала лечения;
- повышение концентрации Hb к концу 4-й недели лечения препаратами железа на 10 г/л и Hct на 3% по отношению к изначальным значениям до лечения;
- исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–1,5 мес. от начала лечения препаратами железа;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3–6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации СФ (более 30 мкг/л).

ВВ! Рефрактерность ЖДА к лечению препаратами железа чаще всего обусловлена неадекватностью назначенной терапии или анемией, не связанной с дефицитом железа.

Причины неэффективного лечения ЖДА:

- Не правильно установлен диагноз ЖДА.
- Не адекватна дозировка препарата железа.
- Нарушена длительность лечения ЖДА.
- Курс лечения ЖДА не выполняется должным образом.
- У больного проблемы со всасываемостью препаратов.
- Больной не переносит назначенный препарат железа.

ЖДА при своевременной диагностике, выявлении причин возникновения, правильном лечении подлежит излечению в 100% случаев. Так называемые, «рецидивы» ЖДА чаще всего свидетельствуют о невыявленной (неустраненной) причине развития заболевания или неправильных диагностике и лечения.

Отсутствие положительного ответа на правильно назначенную пероральную ферротерапию является показанием для назначения парентеральных препаратов железа.

Важно помнить о «рефрактерной к ферротерапии железодефицитной анемии» (iron-refractory iron deficiency anemia – IRIDA).

IRIDA – это наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, описаны семейные случаи. Известно, что лечение этой разновидности ЖДА пероральными препаратами железа неэффективно, частичный эффект можно получить при использовании парентеральных препаратов железа. Причиной IRIDA является врожденный генетический дефект – мутация гена, кодирующего трансмембранную сериновую протеазу 6 (TMPRSS6). Следствием данного генетического дефекта является гиперпродукция гепсидина, который подавляет всасывание железа в кишечнике, рециркуляцию и высвобождение железа из тканевых запасов.

2. ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ

В организме человека отсутствуют физиологические механизмы выведения железа, в соответствии с этим нарушение механизмов регуляции гомеостаза железа, избыточное всасывание или парентеральное поступление железа быстро приводят к развитию перегрузки железом. В основе нарушений механизмов регуляции, ведущих к неконтролируемому всасыванию и накоплению железа в жизненно важных органах, лежат наследственные дефекты метаболизма железа. В соответствии с установленным генетическим дефектом и характерной клинико-лабораторной картиной выделяют 4 типа наследственных гемохроматозов, из которых наиболее распространенным и изученным является тип I (HFE-ассоциированный или классический гемохроматоз).

Вторичная или приобретенная перегрузка железом развивается вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы и/или наличия неэффективного эритропоза, характерного для больных с некоторыми формами наследственных гемолитических анемий (β -талассемия, серповидно-клеточная анемия) и миелодиспластическими синдромами.

Перегрузка железом – состояние, характеризующееся избыточным накоплением данного микроэлемента в органах и тканях, что сопровождается:

- появлением свободных ионов железа в плазме крови, внеклеточном пространстве и внутри клеток;
- окислительными повреждениями белков и клеточных структур, ведущими к гибели клеток;
- дегенеративно-дистрофическими изменениями и фиброзной трансформацией вовлеченных в процесс органов и тканей;
- необратимыми нарушениями структуры и функций печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы .

Посттрансфузионная перегрузка железом. Каждая трансфузия 250 мл эритроцитарной массы, полученная из 420 мл донорской крови, содержит 200 мг железа, которое освобождается макрофагами селезенки и печени и рециркулирует в организме

реципиента. Соответственно, после 20 гемотрансфузий содержание железа в организме реципиента увеличивается, по-меньшей мере, вдвое. Избыток железа, не использованный для нужд эритропоэза, доставляется трансферрином в гепатоциты для длительного хранения. Регулярные гемотрансфузии приводят к переполнению железом емкостей трансферрина и клеток печени и, как результат, появлению в плазме крови NTBI (железа не связанного с трансферрином), накоплению железа в органах, не предназначенных для хранения запасов железа, в том числе в сердце, что ведет к развитию токсической кардиомиопатии. Последняя проявляется аритмиями, нарушением сократительной способности сердца и служит основной причиной смерти больных большой β -талассемией, с раннего детства получающих регулярные заместительные трансфузии эритроцитарной массы. Другими клиническими последствиями посттрансфузионной перегрузки железом являются развитие фиброза/цирроза печени, сахарного диабета и других эндокринопатий.

Критерии диагностики посттрансфузионной перегрузки железом.

- Лабораторные критерии:
 - стойкое повышение уровня сывороточного ферритина (свыше 1000 мкг/л) в отсутствии очевидного воспалительного, деструктивного или опухолевого процесса;
 - снижение уровня сывороточного трансферрина и ОЖСС,
 - повышение коэффициента НТЖ ($> 60\%$)
 - повышенная экскреция железа с мочой (спонтанная и индуцированная введением дефероксамина – «десфераловый тест»).
- Морфологические и биохимические критерии:
 - повышенное количество сидеробластов в костном мозге,
 - отложения гемосидерина в тканях (окраска по Перлсу),
 - высокая концентрация железа в ткани печени ($\geq 3\text{--}7$ мг/г сухого веса, при норме 0,17–1,8 мг/г сухого веса)
- Радиологические критерии:
 - магнитно-резонансная томография печени и сердца по специальной программе T2* позволяет выявить накопления железа на доклинической стадии.

Хелаторная терапия. Хелаторы – лекарственные препараты, обладающие способностью связывать и выводить из орга-

низма избыточное железо. Согласно современной концепции, больные получающие регулярные заместительные трансфузии эритроцитарной массы нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии, целью которой служит снижение уровня токсичного железа внутри клеток и во внеклеточном пространстве (NTBI), снижение общих запасов железа в организме, что позволит предотвратить токсические эффекты свободного железа. В Российской Федерации зарегистрированы 2 лекарственных препарата – хелатора железа: дефероксамин (Десферал) и деферозирокс (Эксиджад). Назначение хелаторной терапии деферазироксом показано в следующих клинических ситуациях:

1) наличие доказанной перегрузки железом у трансфузионно-зависимых больных: – с наследственной патологией эритрона: талассемия, серповидно-клеточная анемия и другие редкие формы наследственных гемолитических анемий; – с миелодиспластическими синдромами (МДС) низкой степени риска (рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, 5q-синдром), с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года; – первичным миелофиброзом с благоприятным или промежуточным прогнозом;

2) наличие доказанной перегрузки железом у больных гемобластомами или МДС, ожидающих проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток.

Необходимость в проведении хелаторной терапии у трансфузионно-зависимых больных сохраняется до тех пор, пока продолжается гемотрансфузионная терапия и/или пока перегрузка железом остается клинически значимой. Лечение, как правило, хорошо переносится; из побочных эффектов следует отметить желудочно-кишечные расстройства, преходящие кожные высыпания и небольшое повышение уровня сывороточного креатинина. В редких случаях, при назначении высоких доз деферазирокса наблюдается стойкое повышение креатинина, требующее коррекции дозы хелатора.

Мониторинг показателей, отражающих степень перегрузки железом. Для контроля эффективности хелаторной терапии необходимо мониторировать показатели, отражающие степень перегрузки железом. Наиболее доступным является определение сывороточных показателей метаболизма железа – фер-

ритина, ОЖСС, НТЖ, частота исследования которых может составлять 1 раз в 1-3 месяца в зависимости от целей и дозы хелаторной терапии. Высоко информативно определение содержания железа в печени и сердце с помощью МРТ в режиме T2*. Данное исследование рекомендуется проводить 1 раз в 6-12 месяцев. По показаниям проводятся исследование костного мозга и биопсия печени с последующими морфологическими и гистохимическими исследованиями, а также биохимическим анализом содержания железа в ткани печени.

3. ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Наиболее распространенной причиной анемии у беременных является дефицит железа (до 95%), тем более что 40% женщин имеют нарушения обмена железа до беременности. В США анемия среди беременных составляла 9% в первом, 14% – во втором и 37% в третьем триместрах беременности.

Недостаточный запас железа в организме, нередко обусловлен особенностями диеты (вегетарианство), хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта или длительными обильными менструациями, что в связи с возрастающими потребностями в железе на фоне беременности приводит к развитию анемии. Кроме того известно, что при беременности в организме женщины происходит ряд физиологических изменений, в том числе и со стороны крови. Общий объем плазмы увеличивается примерно на 30-50% от 9 исходного, а глобулярный объем возрастает только на 25%. Вследствие этого повышается потребность в микроэлементах и витаминах, необходимых как для синтеза НЬ, так и для обеспечения нормального развития плода и плаценты. Обусловлено это множеством факторов: нередко беременность наступает при исходно сниженном уровне гемоглобина, и анемия диагностируется в связи с более тщательным лабораторным контролем беременных женщин. Ниже приведены накопленные в настоящее время данные по анемии у беременных:

- Анемия – угроза для матери и плода;
- В 40-50% случаев к анемии присоединяется гестоз;
- Анемия – повышает риск преждевременных родов и частоты самопроизвольных аборт (11-42%);
- Анемия усугубляет последствия кровопотери в родах;
- Анемия негативно влияет на вскармливание и состав грудного молока;
- Анемия существенно повышает риск анемии новорожденного;
- Способствует угнетению иммунитета плода;
- Может способствовать изменениям в физическом и умственном развитии будущего ребенка.

В настоящее время нет рекомендаций ВОЗ в отношении использования различных предельных значений гемоглобина

для ЖДА по триместрам, однако признано, что в течение II триместра концентрация гемоглобина уменьшается на 5 г/л

Эпидемиология железодефицита у беременных. Железодефицитные состояния развиваются у 80% беременных, а в III триместре беременности – почти у 90% женщин и сохраняются после родов и лактации у 55%. У 20–25% женщин выявляется ЛДЖ, а частота ЖДА у беременных в РФ составляет 30–40%. Основные причины ЖДС у данной группы пациентов:

1. Низкие запасы железа до беременности у 40–60% женщин; частота ЖДС в 2 раза выше у женщин с низким уровнем доходов.

2. Дополнительный расход железа, связанный с беременностью и родами: в I триместре потребность в железе не превышает потребности до беременности и составляет 0,6–0,8 мг/сут; во II – увеличивается до 2–4 мг/сут; в III – до 10–12 мг/сут. К концу беременности наступает обеднение железом организма матери в связи с депонированием его в фетоплацентарный комплекс (около 450 мг), в послеродовом периоде – в связи с физиологической кровопотерей в 3-м периоде родов (100–150 мг) и лактацией (400 мг). Суммарная потеря железа к окончанию беременности и лактации составляет 1200–1400 мг.

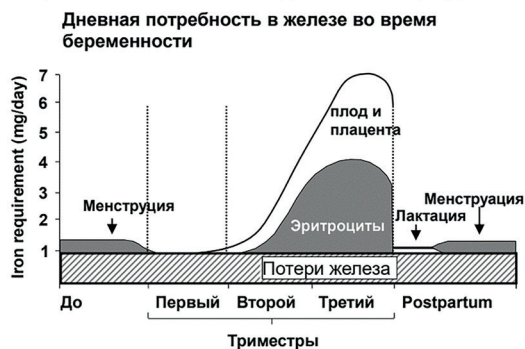
3. В регионах с максимальной техногенной нагрузкой на окружающую среду, наблюдается самый высокий процент ЖДА у беременных, которая составляет 57–71%.

4. Частота ЖДС в 3 раза выше у женщин, имеющих 2–3 ребенка и в 4 раза – у матерей, имеющих 4 и более детей.

Информационная система о содержании витаминов и минералов в продуктах питания (Vitamin and Mineral Nutrition Information System, VMNIS), одна из подведомственных ВОЗ служб, в 2011 году опубликовала данные о концентрации гемоглобина при диагностике анемии. Сам по себе документ – компиляция ранее принятых ВОЗ рекомендаций по проблеме анемии, которая освещает значения гемоглобина в норме и при дефиците железа. Согласно предложенной терминологии VMNIS, исключенный термин «легкая степень тяжести» в отношении ЖДА не вполне уместен, поскольку анемия возникла на фоне уже имеющегося и прогрессирующего железодефицита. Недостаток этого эссенциального элемента в организме беременной всегда имеет последствия даже при отсутствии клинических проявлений заболевания.

В большинстве случаев железодефицитные анемии детей раннего возраста связаны с антенатальной недостаточностью депонирования железа, обусловленной сидеропеническим состоянием матери. Железодефицитные анемии встречаются у 12–13% детей в возрасте от 6 мес. до двух лет. В развивающихся странах этот показатель значительно выше, в Индии, Африканских странах достигает 72–76%.

Потребность в железе до и после родов



Bothwell TH. Am J Clin Nutr 2000;72:257S–264S
 AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION by Bothwell TH. Copyright 2000 by American Society for Nutrition.
 Reproduced with permission of American Society for Nutrition in the format Presentation via Copyright Clearance Center.

Рис. 9. Дневная потребность в железе до и после родов. [12]

По данным литературы, частота манифестного дефицита железа у беременных в мире варьирует от 25 до 50%. У беременных манифестная форма имеет два клинических варианта – без хронического воспаления и с хроническим воспалением:

В первом случае выявляют нарушения во всех фондах метаболизма железа (функциональном, транспортном, запасном и железорегуляторном), а во втором – во всех, кроме запасного.

К заболеваниям с хроническим воспалением у беременных с манифестным железодефицитом относят: болезни почек; инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания; урогенитальные инфекции (хламидийная, трихомонадная, уреоплазменная) и дисбиозы влагалища (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит); вирусную инфекцию (герпетическая, цитомегаловирусная, ВИЧ, гепатиты); аутоиммунные болезни; злокачественные новообразования и т.д.

ВВ! Определение уровня сывороточного ферритина после родов у родильниц имеет ограниченное значение, так как в послеродовом периоде его уровень при манифестном дефиците железа может повышаться в 2,9 раза по сравнению с дородовыми показателями.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, эффективность селективной профилактики у беременных составляет более 90%. Рекомендации по диагностике железодефицитных состояний у беременных и родильниц следующие:

1. Скрининг в 5–6 недель беременности или в более поздние сроки (при первичном визите): гематокрит, концентрация гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа, коэффициент насыщения трансферрина железом; у родильниц на вторые сутки после родов определяют уровень гемоглобина, эритроцитов и гематокрит; с учетом диагностических критериев железодефицитных состояний необходимо выявлять соответствующую стадию (см. табл. 1);

2. При манифестном дефиците железа важно оценить степень тяжести и его клинический вариант (см. табл. 1).

3. Для предупреждения манифестного железодефицита у беременных и родильниц при нормативных значениях гематокрита, концентрации гемоглобина и эритроцитов рекомендовано не допустить развитие предлатентного и латентного дефицита железа.

4. Для профилактики манифестных форм недостатка железа необходимо своевременно выявлять у них латентные формы железодефицита и назначать лечение препаратами железа – проводить селективную профилактику.

5. При отсутствии лабораторных возможностей определения концентрации сывороточного ферритина селективную профилактику назначают беременным (в виде исключения) на основании гематологических критериев (гемоглобина, эритроцитов, гематокрита), соответствующих стадии (см. табл. 1).

6. Оценка эффективности селективной профилактики проводится через 6 недель от начала приема препаратов железа на основании показателей красной крови и феррокине-

тической оценки (концентрации сывороточного ферритина, сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина железом).

Лечение железодефицитной анемии у беременных. Терапия при подтверждении железодефицита зависит от степени выраженности анемии и наличия сопутствующих изменений. При анемии легкой степени (гемоглобин более 90 г/л) показана терапия пероральными препаратами железа в виде солей железа (II) или полимальтозы железа (III), 160-200 мг в день предпочтительно натощак за 1 час до еды, желателно в несколько приемов. Такое же лечение применяют при истощении запасов железа на начальных этапах беременности (уровень ферритина ниже 30 мкг/л) на фоне отсутствия анемии, поскольку в период беременности потребность в железе возрастает. В ряде случаев предпочтителен переход на внутривенное введение препаратов железа: при отсутствии ответа на прием железа внутрь (повышение уровня гемоглобина менее чем на 10 г/л через 14 дней лечения), несоблюдении назначенного лечения, непереносимости пероральных препаратов железа (побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта), стремлении быстро достичь эффекта (на поздних сроках беременности, при лечении свидетелей Иеговы и в ряде других случаев). При большей выраженности анемии (гемоглобин менее 80-90 г/л) необходима терапия препаратами железа парентерально.

4. ВОПРОСЫ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ

С позиции маршрутизации пациентов все анемии можно разделить на три большие группы:

- Врач общей практики обычно имеет дело с дефицитарными анемиями, вызванными нехваткой железа, фолиевой кислоты, витамина B12;

- Анемии хронических состояний оказываются в поле зрения врачей специалистов, занимающихся лечением хронических воспалительных, аутоиммунных, опухолевых процессов;

- Врачи-гематологи занимаются лечением гемолитических анемий и анемий, сопровождающих гемобластозы.

При проведении диагностики и лечения пациентов с анемиями следует опираться на национальные клинические рекомендации. На сегодняшний день опубликовано несколько таких рекомендаций для разных категорий пациентов:

- «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии», подготовленные в 2015 году Национальным обществом детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

- клинические рекомендации «Железодефицитная анемия», разработанные Национальным гематологическим обществом, Национальным обществом детских гематологов и онкологов, Федерацией лабораторной медицины, Российским эндоскопическим обществом;

- клинические рекомендации «Кровесберегающие технологии у гинекологических больных», утвержденные МЗ РФ (письмо от 4 сентября 2015 г. N 15-4/10/2-5079);

- федеральные клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц», подготовленные в 2013 году Российским обществом акушеров-гинекологов ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

- национальные рекомендации «Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек», разработанные в

2014 году ассоциацией нефрологов России российским диализным обществом, научным обществом нефрологов России.

Приказ Минздравсоцразвития России от 28 февраля 2005 г. N 169 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным железодефицитной анемией» регламентирует ориентировочные объемы лечебно-диагностической помощи пациентам с железодефицитной анемией.

Медицинская помощь пациентам с заболеваниями системы кроветворения оказывается в виде первичной медико-санитарной помощи; скорой, специализированной и паллиативной медицинской помощи. Помощь оказывается в условиях амбулаторного приема, дневного или круглосуточного стационара.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается врачом-терапевтом участковым, врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом). При наличии показаний пациент направляется в медицинскую организацию для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи. Больной направляется в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь, если нет возможности оказать медицинскую помощь в рамках первичной медико-санитарной помощи и при наличии медицинских показаний.

Показаниями для направления пациентов в консультативные гематологические кабинеты являются:

1. подозрение на гемобластоз;
2. лимфаденопатии неясного генеза;
3. анемии и другие цитопении неясного происхождения;
4. геморрагический синдром неясного происхождения, спленомегалия неясного происхождения;
5. лихорадка неясного происхождения с лимфаденопатией и изменениями периферической крови (после исключения инфекционной природы заболевания);
6. костно-деструктивные изменения неясного происхождения;
7. повышение СОЭ неясного происхождения.

Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 (ред. От 21.04.2018) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» определяет

перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи, включенных в базовую программу обязательного медицинского страхования, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субвенции из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования. В этот перечень включены некоторые формы апластической, гемолитической анемии, а также наследственные формы. При этом перед врачом общей практики стоит задача выбора минимального и достаточного объема диагностических тестов.

В соответствии со стандартом медицинской помощи взрослому населению с железодефицитной анемией всем пациентам должен быть выполнен общий анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов и ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы, определение общего гемоглобина и цветового показателя, анализ морфологии форменных элементов крови; а также исследование уровня железа сыворотки и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах. Оценка гематокрита, сывороточного ферритина, трансферрина и железосвязывающей способности сыворотки рекомендуется выполнять с частотой предоставления 0,01.

Принимая решение о количестве назначаемых диагностических тестов, врач кроме прочего вынужден учитывать ожидания самого пациента по поводу анализа крови. Зачастую пациент воспринимает получение нормальных результатов анализа крови как доказательство своего здоровья. Анализ структуры, лабораторных тестов, которые назначались врачами общей практики показал чрезвычайно высокий объем выполнения наиболее распространенных проб, таких как тесты, отражающие функцию почек, печени, общий анализ крови и липидный спектр крови. С использованием методов иерархического кластерного анализа были идентифицированы комбинации тестов, заказываемых одновременно. Эти шаблоны в целом отражают ожидаемую практику в диагностике распространенных заболеваний или мониторинге состояния здоровья. Общий анализ крови чаще всего дополнялся исследованием С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, функции печени и почек; отдельный кластер сформировали лабораторные тесты для диагностики анемии – сывороточный ферритин, сывороточное железо, трансферрин, витамин В12.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Развитие симптомов декомпенсации ЖДА.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) диспансерное обследование, в том числе при первичной постановке диагноза ЖДА умеренной или тяжелой степени.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) регресс симптомов декомпенсации ЖДА, окончание обследования для выявления причины ЖДА.

К сожалению, когортные исследования показывают, что менее 50% пациентов, поступающих к врачу общей практики с железодефицитной анемией, будут адекватно обследованы, чтобы найти причину анемии, у пациентов, направленных в медицинскую организацию для поиска причин железодефицитной анемии, рак желудочно-кишечного тракта встречается примерно у 10%; причины анемии не обнаруживаются примерно у 20%.

5. ПОНЯТИЕ О КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЯХ

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области консервативной терапии многих гинекологических заболеваний, основным методом лечения миомы матки, эндометриоза, и других заболеваний на сегодняшний день продолжает оставаться хирургический. По данным литературы, от 50% до 70% больных миомой матки подвергаются хирургическому лечению. Одним из патологических процессов в организме женщины, который развивается у гинекологических больных до и после оперативного лечения является анемия. Данное осложнение встречается у 20-60% больных.

Одним их характерных клинических проявления многих гинекологических заболеваний является повышение менструальной кровопотери, в ряде случаев вплоть до маточных кровотечений, что является одной из ключевых причин развития анемии. По мнению ряда авторов, практически все заболевания сопровождается развитием в организме женщины синдрома системного воспалительного ответа, что может приводить к выработке гепсидина, который блокирует всасывание железа в ЖКТ и тем самым способствует развитию анемии.

Кроме того, результаты проведенных исследований показали, что для значительного большинства женщин подлежащих хирургическому лечению характерно состояние так называемой скрытой анемии ввиду олигоцитемической нормо- или гиповолемии, степень выраженности которой зависит от клинического течения заболевания и выраженности сопутствующей патологической менструальной кровопотери.

Учитывая изложенное, большое значение в планировании лечения гинекологических больных должно уделяться современным методам кровесбережения и вопросам трансфузионного обеспечения периоперационного периода у данной группы пациентов. Многие годы эта проблема решалась за счет донорской крови и ее компонентов, недостатки трансфузий которых общеизвестны: опасность заражения вирусными инфекциями, возможность тяжелых гемотрансфузионных осложнений. Эти факторы заставили усомниться в безопас-

ности донорской гемотрансфузии и потребовали переоценки показаний к ней.

Индивидуальный подход к рациональной гемотрансфузии – это персонализированное лечение, которое получает пациент в медицинском центре, с повышенным вниманием к деталям, направленное на получение лучших исходов лечения. Это лечение связано с максимальной активацией гемоглобина, например, до операции, снижением кровопотери, включая забор крови, во время операции и в послеоперационном периоде, и использование альтернативных препаратов для гемотрансфузии, в случаях, когда это возможно и целесообразно. Ее составными частями на предоперационном этапе является, прежде всего, коррекция анемии имеющимися в арсенале современной медицины препаратами железа.

На интраоперационном этапе широко используются нормоволемическая гемодилюция, аппаратная интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов и гемостатические пластыри.

Нормоволемическая гемодилюция с аутогемотрансфузией.

Сущность методики управляемой нормоволемической гемодилюции заключается в заготовке цельной крови пациента непосредственно в операционной до начала хирургического вмешательства, с последующей трансфузией изъятой крови в конце операции.

Применение данного метода позволяет сохранить глобулярный компонент крови и способствует быстрому восстановлению гематологических показателей в послеоперационном периоде. Смысл метода заключается в дозированном разведении крови гемодилютантом, который снижает вязкость крови и периферическое сопротивление, обеспечивает полноценную кислородно-транспортную функцию крови с сохранением цитохимических структур эритроцитов, приводя к повышению сердечного выброса и ударного объема, что сопровождается улучшением микроциркуляции и органного кровотока. Особенно важно то, что проведение операции при пониженных цифрах Hb и Ht уменьшает абсолютное количество теряемых в ходе операции эритроцитов. Так при снижении гематокрита до 25% с последующим возмещением кровопотери аутокровью

предотвращается потеря половины эритроцитов. Кроме того, трансфузия заготовленной аутокрови в послеоперационном периоде способствует восполнению глобулярного компонента крови, позволяет отказаться от применения донорских эритроцитов, и, следовательно, избежать гемотрансфузионных и инфекционных осложнений.

Данная методика проста в исполнении, не требует специально обученного персонала и сложного оборудования и, что очень важно, экономически выгодна, что позволяет рекомендовать ее для широкого применения в гинекологических стационарах любого уровня.

Показания для проведения нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией:

- предполагаемая кровопотеря от 15 до 25% объема циркулирующей крови;
- наличие хронической формы ДВС синдрома;
- расширение объема операций;
- больные с высоким риском по развитию гемотрансфузионных осложнений;
- больные с редкими группами крови при отказе пациентки от переливания донорских компонентов крови.

Противопоказания для проведения нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией:

- гипотония – систолическое АД ниже 90 мм.рт.ст.,
- диастолическое АД ниже 60 мм.рт.ст.;
- анемия – Нв <90 г/л, Ht <30%;
- тромбоцитопения (<150 109/л);
- гипопроteinемия – общий белок <60 г/л, альбумин <35 г/л;
- тяжелая экстрагенитальная патология (недостаточность кровообращения 2-3 ст.;
- легочная недостаточность;
- тяжелая почечная патология, выраженная гипертензия, цирроз печени, эпилепсия;
- острые инфекционные заболевания;
- онкологические заболевания;
- заболевания крови.

Нормоволемическая гемодилюция с аутогемотрансфузией позволяет на время проведения операции улучшить объемные показатели кровотока, уменьшить сосудистый спазм и кисло-

родную емкость крови, что приводит к снижению САД и увеличению венозного возврата. Это выражается в увеличении УИ и СИ на фоне стабильной ЧСС. Все изменения показателей центральной и периферической гемодинамики, по сути, отражают компенсаторноприспособительные реакции организма, направленные на улучшение микроциркуляции и увеличение оксигенации тканей (С-3). Нормоволемическая гемодилюция с последующей интраоперационной аутогемотрансфузией в объеме 6-10 мл/кг от массы тела не вызывает выраженных изменений показателей периферической крови пациенток в послеоперационном периоде. Аутогемотрансфузия резервированной в начале операции крови позволяет полноценно восполнить значительную часть общей операционной кровопотери и тем самым предупредить развитие дестабилизации кровообращения и гипоксии (С-3). Под влиянием нормоволемической гемодилюции происходит незначительное снижение коагуляционного потенциала крови, которое не представляет угрозы в плане развития кровотечения. В послеоперационном периоде состояние системы гемостаза характеризуется умеренной гиперкоагуляцией, свойственной для послеоперационного периода (С-3). При нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией отмечается достаточное обеспечение тканей кислородом, что подтверждает безопасность и эффективность данного метода кровесбережения (С-3). Проведение нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией при миомэктомии, позволяет обеспечить адекватное восполнение операционной кровопотери и благоприятное течение послеоперационного периода (С-3).

Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов.

Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов с использованием современных аппаратов типа является одним из наиболее эффективных методов кровесбережения во время операции. Методика интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов обеспечивает сбор теряемой крови из операционной раны, отмывание эритроцитов в центрифуге и возврат отмывтых аутоэритроцитов в сосудистое русло пациентки при проведении миомэктомии или гистерэктомии. Показания к проведению интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов: Абсолютным показанием для проведения является кро-

вопотеря более 20% ОЦК, а также предстоящее оперативное вмешательство на фоне анемии.

Противопоказания к проведению интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов. Абсолютные:

- наличие в брюшной полости гнояного содержимого;
- наличие в брюшной полости кишечного содержимого;
- наличие в излившейся крови веществ, противопоказанных к введению в сосудистое русло (перекись водорода, дистиллированная вода, гемостатические препараты на основе коллагена и др.).

Относительные:

- наличие у больной злокачественного новообразования.

До недавнего времени проведение интраоперационной реинфузии во время операций по удалению злокачественных опухолей считалось абсолютно противопоказанным, ввиду высокого риска гематогенной диссеминации, опухолевых клеток. Разрабатываются и внедряются эффективные методы очистки полученных аутоэритроцитов от лейкоцитов и опухолевых клеток. Одним из таких способов является инфузия отмытых эритроцитов через лейкоцитарный фильтр.

Применение ИРА у гинекологических больных эффективно и целесообразно, процедура обеспечивает быструю стабилизацию морфометрических и электрокинетических показателей свойств эритроцитов, способствует восстановлению гемореологических свойств крови и улучшению общего состояния пациенток в послеоперационном периоде.

Применение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов является наиболее эффективным методом кровесбережения, позволяя своевременно и адекватно восполнить глобулярный объем при кровопотере любого уровня, минимизировать использование донорских компонентов крови и избежать синдрома массивной гемотрансфузии, а также значительно улучшить течение послеоперационного периода и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Местные гемостатические и барьерные средства как метод кровесбережения.

Ключевым аспектом успеха любой хирургической операции является гемостаз. В то время как для остановки массивных кровотечений обычно используют наложение швов и

клипсы, борьба с диффузными кровотечениями может оказаться непростой. В таких случаях, для достижения гемостаза во время оперативного вмешательства разработан ряд средств, которые используют локально, накладывая на участок кровотечения. Эти гемостатические средства могут быть природными или синтетическими и могут включать несколько различных компонентов.

Идеальное гемостатическое средство должно характеризоваться легкостью применения, высокой эффективностью достижения гемостаза, не вызывать иммунных реакций, полностью рассасывающимся и недорогим. Одним из новейших гемостатических средств является фибриноген-тромбиновый пластырь на основе коллагена, показанный для применения у взрослых пациентов в качестве дополнительного средства для повышения гемостаза при хирургических операциях, для улучшения лигирования тканей и усиления швов в сосудистой хирургии, где стандартные подходы недостаточно эффективны. Пластырь имеет губчатую основу, выполненной из коллагена лошади и покрытой с активной стороны (желтая) фибриногеном человека (5,5 мг/кв. см) и тромбином человека (2,0 МЕ/кв. см). При контакте с жидкостями (например, кровью, лимфой или физиологическим раствором) компоненты покрытия высвобождаются в поверхность раны. Это приводит к реакции фибриногена с тромбином, запускающей последнюю фазу нормального процесса свертывания крови. Фибриноген превращается в мономеры фибрина, способные спонтанно полимеризоваться с образованием фибриновой сети, благодаря которой коллагеновая основа пластыря прочнее прилегает к поверхности раны, выступая хирургической заплаткой на ткани и снижая кровотечение.

Быстрый эффективный контроль кровотечения во время операции является ключевым аспектом при операции и может снизить частоту послеоперационных осложнений. Использование гемостатических средств, таких как фибриноген-тромбиновый пластырь, может стать полезным в комбинации с традиционными методами достижения гемостаза (включая швы, клипсы и электрокоагуляцию). Пластырь начали использовать в хирургии пищеварительного тракта и гепатобилиарной хирургии, вместе с тем была показана его эффектив-

ность в ряде других областей, таких как сердечнососудистая хирургия, урологических операциях, торакальная хирургия и нейрохирургия. В проведенном недавно ретроспективном исследовании было показано, что пластырь эффективен в акушерской и гинекологической хирургии. Основными показаниями к использованию пластыря в акушерстве и гинекологии являются: кесарево сечение, миома матки, рак яичника, рак молочной железы и рак эндометрия. Еще одно проспективное рандомизированное исследование было направлено на оценку использования коллаген-фибринового пластыря после лапароскопической миомэктомии.

Было обнаружено, что применение пластыря после миомэктомии снижает потерю крови во время и после операции. Снижение потери крови, очевидно, имеет большое значение для здоровья пациентки, а также способствует быстрому возвращению пациентки к нормальной социальной жизни и повседневной деятельности. Помимо этого, при уменьшении послеоперационной потери крови снижается риск образования тромба и тазовых спаек, позволяя повысить вероятность сохранения репродуктивных функций. Несмотря на то, что оценка репродуктивного здоровья после лапароскопической миомэктомии не являлась основной целью данного исследования, в случае использования фибриноген-тромбинового пластыря отмечалась незначимая тенденция к повышению вероятности зачатия при сравнении с пациентками, у которых не использовали гемостатическое средство. Наконец, в данном исследовании показано, что пластырь легко устанавливать, на что указывает отсутствие значимых различий во времени проведения операции между двумя группами.

Очень короткое время, требующееся для установки пластыря, служит подтверждением простоты установки пластыря. Таким образом, анализ доступной литературы и наш собственный опыт показывают, что использование фибриноген-тромбинового пластыря не вызывает технических затруднений даже при лапароскопических операциях, а также данное средство эффективно снижает потерю крови во время и после операции.

6. ПОНЯТИЕ О МЕНЕДЖМЕНТЕ КРОВИ ПАЦИЕНТА

Концепция Менеджмента Крови Пациента (МКП), активно пропагандируемая Всемирной Организацией Здравоохранения и успешно реализованная на государственном уровне во многих странах, представляет собой системный подход к применению хирургических, трансфузиологических и анестезиологических методов наиболее полного сохранения собственной крови пациента и минимального применения компонентов донорской крови. Такой подход способствует улучшению клинических исходов и уменьшению расходов на оказание медицинской помощи как на уровне медицинского учреждения, так и на региональном и национальном уровнях. В Российской Федерации проблема предоперационного ведения пациентов стоит весьма остро. Ежегодно в нашей стране проводится около 10 000 000 хирургических вмешательств. Это всегда серьезное испытание для организма больного, а наличие у пациента предоперационной анемии в несколько раз увеличивает риск неблагоприятных исходов.

Начиная с 2010 года распространенность анемии в РФ неуклонно растет. По данным Росстата, в 2018 году распространенность анемии среди взрослого населения РФ составила 11%, а среди беременных – 35.6% (даже физиологические роды сопровождаются существенной кровопотерей и проблема анемии в послеродовом периоде может усугубиться).

Поэтому, крайне важно, чтобы в каждом медицинском учреждении действовал системный подход к пред- и послеоперационному ведению и менеджменту крови пациентов, направленных на хирургическое лечение.

Для координации усилий по внедрению МКП в клиническую практику в Российской Федерации по инициативе специалистов ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ учреждена мультидисциплинарная Национальная Ассоциация специалистов менеджмента крови пациента (далее НАСМК). За последнее десятилетие было опубликовано несколько руководств по менеджменту анемии в периоперационном периоде. Тем не

менее, в отношении анемии и дефицита железа у взрослых пациентов с хирургическими вмешательствами, существует ряд заблуждений, основанных на ошибочном понимании распространенности, последствий, диагностики и лечения. Кроме того, имеются несоответствия терминологии и отсутствуют четкие клинические протоколы. На протяжении всей хирургической практики повышенное внимание уделялось скорости операции, и многие клиники, проводящие предоперационную подготовку, сфокусированы на возможности госпитализации в день операции, что может привести к упущению потенциальных возможностей для оптимизации состояния пациентов и улучшения их подготовки к операции.

Важно помнить, что у женщин объем циркулирующей крови меньше, чем у мужчин, а одни и те же процедуры, выполняемые для обоих полов, часто приводят к сопоставимым объемам кровопотери. Следовательно, потеря крови в виде доли от объема циркулирующей крови пропорционально выше у женщин, и это может приводить к большим объемам переливания крови.

Цель разработанной концепции менеджмента крови пациента – предоставить независимое коллективное руководство и прагматичный, четкий клинический протокол для диагностики и лечения недостаточности железа и анемии в периоперационном периоде у взрослых пациентов, направленных на хирургическое вмешательство, для улучшения клинических исходов экономически эффективным способом. Согласно данному исследованию, женщинам с предоперационным уровнем гемоглобина 120 г/л в два раза чаще требуется переливание крови, чем мужчинам с гемоглобином 130 г/л. Такой уровень гемоглобина следует считать субоптимальным в условиях хирургического вмешательства. В кардиохирургии было показано, что снижение уровня гемоглобина на 10 г/л независимо ассоциировано с повышенной необходимостью в переливании крови, повышением смертности и увеличением продолжительности госпитализации. Следовательно, помимо восполнения депо железа, предоперационное лечение железодефицитной

анемии, согласно концепции менеджмента крови пациентов, должно быть направлено на достижение целевого уровня $Hb \geq 130$ г/л у обоих полов, чтобы минимизировать риск неблагоприятных исходов, связанных с переливанием крови.

Необходимо обследовать всех пациентов с анемией и предстоящими крупными хирургическими вмешательствами (включая пациенток акушерского и гинекологического профиля), особенно при возможной умеренной или значительной кровопотере (> 500 мл), и/или если статистическая вероятность переливания эритроцитарной массы (RBC) составляет $\geq 10\%$.

Лабораторные исследования в предоперационном периоде должны проводиться как можно раньше, чтобы в случае необходимости осуществить наиболее подходящее лечение. Первоначально они должны включать, по крайней мере, полный анализ крови, анализ на сывороточный ферритин, КНЖТ, маркеры воспаления (например, сывороточный СРБ) и почечной функции (например, сывороточный креатинин), и могут быть назначены хирургом (при внесении в очередь на операцию), анестезиологом (при осмотре перед анестезией) или врачом амбулаторного звена/врачом общей практики. В некоторых больницах также существует возможность автоматического запроса дополнительных лабораторных тестов в случае, если в предоперационном анализе крови получено значение $Hb < 130$ г/л.

Существуют убедительные доказательства того, что предоперационная коррекция железодефицитной анемии приводит к повышению уровня гемоглобина перед операцией, однако мало качественных доказательств того, что она может уменьшить риск послеоперационных осложнений, помимо тех, которые связаны с гемотрансфузиями. Тем не менее, анемия средней и тяжелой степени ($Hb < 110$ г/л) приводит к худшим исходам, чем более легкая анемия. Существуют убедительные доказательства того, что коррекция анемии путем переливания крови может отрицательно сказаться на результатах операции. Несмотря на отсутствие доказательств первого уровня по улучшению исходов, предоперационная терапия железодефицитной анемии рекомендуется как стандарт надлежащей клинической практики всем пациентам с предстоящими хирургическими вмешательствами, и особенно тем, кому планируется проведение крупных операций. У пациен-

тов, подвергающихся менее значительным хирургическим процедурам, существенные колебания уровня гемоглобина в послеоперационном периоде менее вероятны и операцию можно проводить на фоне лечения анемии.

Пациенты с абсолютным дефицитом железа также должны обследоваться на предмет патологии желудочно-кишечного тракта. Распространенность других видов гематиновой недостаточности перед крупными плановыми ортопедическими вмешательствами составляет приблизительно 12% для дефицита витамина В12 [определяется концентрацией в сыворотке <270 пг/мл (200 пмоль/л)] и 3% для дефицита фолиевой кислоты [определяется концентрацией в сыворотке <3 нг/мл (5 нмоль/л)]. Если ничего из этого не выявлено, следует исключать другие причины анемии. Лечение предоперационной железодефицитной анемии следует проводить как можно раньше перед запланированным хирургическим вмешательством. Большинство крупных хирургических операций является плановыми. Таким образом, лечение железодефицитной анемии следует проводить в то время, пока пациент находится в листе ожидания хирургического вмешательства, хотя в настоящее время это практикуется редко. У женщин с дефицитом железа без анемии высокие дозы сульфата железа стимулируют высвобождение гепсидина, что приводит к снижению абсорбции железа из следующей суточной дозы. Напротив, оказалось, что низкие дозы (≤ 60 мг) пероральных препаратов железа, принимаемых через день, могут увеличить до максимума фракционное всасывание железа, повысить эффективность дозировки, уменьшить желудочно-кишечное воздействие неабсорбированного железа и в конечном итоге улучшить переносимость и приверженность лечению.

Поскольку вызванная анемией гипоксия и выработка эритропоэтина снижают экспрессию гепсидина, это может уравновесить стимулирующее действие железа. У восьмидесятилетних пациентов с железодефицитной анемией прием 50 мг или 150 мг сульфата железа ежедневно в течение 2 месяцев приводил к одинаковому улучшению уровней HGB и ферритина, с низкой частотой побочных эффектов при меньшей дозе. Поэтому, когда перед операцией есть достаточно времени (по крайней мере, 6-8 недель) и отсутствуют противопоказания к приему пероральных препаратов железа, может быть целесоо-

бразно их назначение в дозе 40-60 мг в день или 80-100 мг через день на фоне выполнения рекомендаций по питанию. Фактическая доза может зависеть от содержания элементарного железа в доступной пероральной лекарственной форме железа, которое различается в зависимости от страны производства.

Многие пациенты не отвечают на терапию пероральными препаратами железа, особенно те, у которых имеется функциональный дефицит железа и хроническое заболевание и/или инфекция, а также пациенты с постоянной кровопотерей. Многие не переносят пероральные препараты железа по причине побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. После начала лечения пероральными препаратами железа, уровень Hb должен быть измерен снова, по крайней мере, через 4 недели от начала лечения. При отсутствии повышения уровня гемоглобина или при непереносимости терапии, предпочтительна замена на препараты железа для внутривенного введения. Если, менее чем через 6 недель, планируется операция, внутривенное введение препаратов железа является наиболее эффективным вариантом терапии.

В настоящее время имеются многочисленные данные, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность парентеральных препаратов железа, позволяющую восстановить сниженную концентрацию гемоглобина в короткие сроки и улучшить прогнозы для пациентов:

- в абдоминальной хирургии внутривенное введение железа карбоксимальтозата (1000 мг) за 2-4 недели или 8-10 дней до операции снижало вероятность переливания эритроцитарной массы и продолжительность госпитализации;
- терапия внутривенными препаратами железа менее чем за 2 недели до операции приводила к снижению потребности в переливании эритроцитарной массы, частоты острого повреждения почек, времени пребывания в стационаре и инфекционных осложнений после ортопедических и кардиохирургических операций;
- у пациентов с дефицитом железа, получавших внутривенно железа карбоксимальтозат наблюдалось более быстрое восстановление Hb в послеоперационном периоде;
- преимущества карбоксимальтозата железа включают в себя очень низкую частоту реакций гиперчувствительно-

сти благодаря отсутствию декстрана и возможность введения большой дозы железа за короткий срок.

Основные положения концепции менеджмента крови пациента

1 Врачи должны рассматривать предоперационную анемию и дефицит железа как индикатор всего периоперационного пути лечения, начиная с принятия решения об операции до полного послеоперационного восстановления.

2 Анемию необходимо корректировать при всех хирургических вмешательствах с прогнозируемой умеренной или большой кровопотерей (> 500 мл).

3 Уровень ферритина в сыворотке крови <30 мкг/л является наиболее чувствительным и специфическим тестом, используемым для выявления абсолютного дефицита железа. Однако, при наличии воспалительного процесса (С-реактивный белок > 5 мг/л), и уровне насыщения трансферрина $<20\%$, о дефиците железа свидетельствует уровень ферритина в сыворотке <100 мкг/л.

4 Крупные плановые операции необходимо отложить до проведения диагностики и лечения анемии и дефицита железа.

5 При предоперационном лечении анемии целевым должен быть гемоглобин ≥ 130 г/л для обоих полов, чтобы минимизировать риск неблагоприятных исходов, связанных с переливанием крови.

6 Заместительная терапия пероральными препаратами железа подходит пациентам с дефицитом железа с анемией или без нее, с плановым оперативным вмешательством не менее, чем через 6-8 недель после постановки диагноза; проводится преимущественно врачом первичного амбулаторного звена (врач общей практики).

7 Пациентам с дефицитом железа при отсутствии противопоказаний должны безотлагательно быть назначены пероральные препараты железа ежедневно (40-60 мг) или через день (80-100 мг) и даны рекомендации по питанию.

8 Накоплено достаточно данных, подтверждающих эффективность и безопасность внутривенного введения препаратов железа. Внутривенные препараты железа следует использовать в качестве первой линии терапии у пациентов с

недостаточным ответом на пероральные препараты железа или с их непереносимостью, а также, если операция планируется менее, чем через 6 недель после выявления дефицита железа.

9 Диагностика и лечение анемии и дефицита железа должны начинаться как можно раньше в предоперационном периоде, в идеале, сразу после принятия решения о проведении операции.

Рекомендуемая предоперационная диагностика и терапия при гемоглобине <130 г/л или дефиците железа при плановых операциях с возможными геморрагическими осложнениями.

При плановых хирургических вмешательствах с предполагаемой периоперационной кровопотерей ≥ 500 мл или вероятностью проведения гемотрансфузии $\geq 10\%$ (см. ниже список операций) в ходе предоперационной диагностики проводится определение:

- Гемоглобина (Hb*)
- Статуса железа (ферритин* и насыщение трансферрина* (TSAT)).

Цель: все пациенты (женщины и мужчины) поступают на момент операции с гемоглобином ≥ 130 г/л и не обнаруживают признаки дефицита железа (ферритин ≥ 100 мкг/л и TSAT $\geq 20\%$) 1-3.

Порядок действий:

Гемоглобин ≥ 130 г/л у женщин и мужчин и нормальные показатели железа (ферритин ≥ 100 мкг/л и TSAT $\geq 20\%$): операция может быть запланирована без ограничений.

Гемоглобин <100 г/л неожиданно: операция первично откладывается и проводится терапевтическое и гематологическое обследование.

Гемоглобин 100 – 130 г/л у женщин и мужчин: лечение в соответствии с рекомендациями, указанными ниже.

Ферритин <100 мкг/л или TSAT $< 20\%$ при гемоглобине > 130 г/л у женщин и мужчин: лечение в соответствии с рекомендациями, указанными ниже.

Уполномоченный анестезиолог проверяет результаты лабораторных исследований и принимает соответствующие меры для устранения анемии или дефицита железа:

Лечение в соответствии с состоянием пациента.

1. Гемоглобин <130 г/л и ферритин <100 мкг/л или TSAT $<20\%$ (железодефицитная анемия**)

Терапия:

20 мг/кг массы тела (макс. 1000 мг) железа карбоксимальтозат в 250 мл 0,9% NaCl в виде короткой инфузии (30 мин) внутривенно, витамин B12 1 мг подкожно (однократно) и фолиевая кислота 5 мг перорально (ежедневно) до операции.

Если операция планируется через ≤ 5 дней: дополнительно вводится эпоэтин альфа 40 000 ЕД подкожно.

2. Гемоглобин <130 г/л, ферритин ≥ 100 мкг/л и TSAT $\geq 20\%$ при расчетном клиренсе креатинина <50 мл/мин (почечная анемия)

Терапия:

Эпоэтин альфа 40 000 ЕД подкожно, также дополнительно при ферритине < 1000 мкг/л внутривенно вводится железа карбоксимальтозат в дозе 20 мг/кг (максимум 1000 мг) в 250 мл 0,9% NaCl в виде короткой инфузии (30 мин), витамин B12 1 мг подкожно (однократно) и фолиевая кислота 5 мг перорально (ежедневно) до операции.

3. Гемоглобин <130 г/л, ферритин ≥ 100 мкг/л и TSAT $\geq 20\%$ при повышенном СРП (> 5 мг/л) (анемия хронических заболеваний**)

Терапия:

Эпоэтин альфа 40 000 ЕД подкожно и дополнительно при уровне ферритина < 1000 мкг/л внутривенно вводится железа карбоксимальтозат в дозе 20 мг/кг (максимум 1000 мг) в 250 мл 0,9% NaCl в виде короткой инфузии (30 мин), витамин B12 1 мг подкожно (однократно) и фолиевая кислота 5 мг перорально (ежедневно) до операции.

4. Гемоглобин <130 г/л неясного генеза

В зависимости от срочности хирургического вмешательства в предоперационном периоде проводится гематологическое исследование. Если операция планируется через ≤ 5 дней: внутривенно вводится железа карбоксимальтозат в дозе 20 мг/кг (максимум 1000 мг) в 250 мл 0,9% NaCl в виде короткой инфузии (30 мин), эпоэтин альфа 40 000 ЕД подкожно, витамин B12 1 мг подкожно (однократно) и фолиевая кислота 5 мг перорально (ежедневно) до операции.

5. Гемоглобин ≥ 130 г/л и ферритин <100 мкг/л или TSAT $<20\%$ (дефицит железа без развития анемии**)

Терапия:

Железа карбоксимальтозат в дозе 20 мг/кг (максимум 1000 мг) в 250 мл 0,9% NaCl в виде короткой внутривенной инфузии (30 мин).

*Лабораторные показатели действительны в течение 4 недель.

** В предоперационном периоде у женщин и мужчин диагноз анемии выставляется при уровне гемоглобина <130 г/л.

Можно ожидать, что предоперационное лечение железodefицитной анемии у пациентов с предстоящим хирургическим вмешательством, сократит количество проводимых трансфузий и, следовательно, улучшит клинические исходы.

7. ВАКЦИНАЦИЯ ЛИЦ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

В нашей стране издан официальный документ «Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания».

Согласно этому документу анемии, в том числе и ЖДА, не должны быть противопоказанием к проведению вакцинации. Тяжелая анемия требует выяснения причины с последующим решением вопроса о времени вакцинации. Анемии относятся к «ложным противопоказаниям к проведению вакцинации», а медотвод врачом от прививок при анемиях «должен рассматриваться как свидетельство его некомпетентности в вопросах иммунопрофилактики».

8. СТРАТЕГИИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА

Меры общественной профилактики.

Если распространенность ЖДА в стране или регионе превышает 40%, эксперты ВОЗ рекомендуют проведение фортификации, которая предусматривает обогащение железом наиболее употребляемых населением продуктов. Обычно в качестве таких 13 продуктов выбирают хлеб или макаронные изделия. Важно, чтобы доля населения, употребляющего этот продукт, составляла не менее 65–95%. Фортификация затруднена из-за отсутствия идеального пищевого продукта, хорошо переносимого соединения железа, а также проблем с его всасываемостью. Эффективность фортификации составляет около 50% среди охваченного населения.

Более эффективной считается профилактика ЖДА у населения, представляющего группы риска развития анемии. Этот вид профилактики получил название саплиментации и подразумевает добавку веществ (железа, йода и др.) извне. Наиболее показательным примером саплиментации является применение препаратов железа у беременных женщин для профилактики ЖДА. Согласно рекомендациям ВОЗ, препарат железа в дозе 60 мг/кг в сутки применяют во II и III триместрах беременности и в течение 3 мес. лактации. Национальные рекомендации США предусматривают применение препарата железа в дозе 30 мг/кг в сутки в течение всего периода беременности. Однако даже при охвате саплиментацией 50, 80 и 95% беременных женщин эффективную дозу железа получают только 67% женщин.

Ключ к решению проблемы железодефицитных состояний:

1. Первичная профилактика ЖДС – правильное, полноценное питание. Проблема дефицита железа – это прежде всего проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА – это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет около 1–2 мг, ребенка – 0,5–1,2 мг. Обычная диета

обеспечивает поступление от 5 до 15 мг элементарного железа в день. В ЖКТ (двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки) всасывается лишь 10–15% железа, содержащегося в пище. Основным пищевым источником железа являются продукты животного происхождения, содержащие гемовое железо. Наибольшее количество железа содержится в говядине, баранине, печени, в меньшей степени – рыбе, курином мясе, твороге. Важным является не то, сколько железа содержится в продукте, а какова его биодоступность. По сравнению с животными продуктами негемовое железо, содержащееся в растительной пище (овощи, фрукты, злаки), имеет сниженную биодоступность, что означает его более низкую всасываемость. Кроме того, для всасывания железа необходимы определенные условия: витамин С усиливает всасывание железа, а такие вещества, как таниновая кислота, входящая в состав чая, или фитаты, встречающиеся в некоторых продуктах, могут существенно угнетать всасывание железа. При ЖДА всасывание железа в двенадцатиперстной кишке резко возрастает, что связано с подавлением синтеза гепцидина. В настоящее время для профилактики дефицита железа в большинстве стран мира приняты соответствующие рекомендации. В основном они касаются детей раннего возраста, беременных и кормящих женщин, а также женщин репродуктивного возраста.

2. Вторичная профилактика ЖДС – активное выявление ЛДЖ и ЖДА в процессе диспансеризации, медицинских осмотров, при посещении врача. В случае установленного недостатка железа лечебный вектор может быть только один – восполнение этого эссенциального элемента. Основное свойство железодефицитных состояний (и на этом ВОЗ акцентирует внимание специалистов) – их обратимость и возможность предупреждения, что служит объяснением меньшей частоты ЖДА в развитых странах.

Даже на самых ранних, латентных стадиях нехватка железа имеет биохимические признаки, позволяющие выявлять ее быстро и результативно. К тому же, эксперты ведущих мировых организаций здравоохранения прямо заявляют: назначать необходимо препараты железа. В подтверждение этому Кокрановский обзор 2015 года, объединивший 61 исследование, резюмирует: ежедневный прием препаратов железа в

преконцепционном и гравидарном периоде снижает риск железодефицитных состояний. Кроме того, в 44 исследованиях 43 274 беременных была оценена эффективность ежедневного профилактического приема препаратов железа в сравнении с его отсутствием или приемом плацебо. Так, превентивное назначение железосодержащих средств снижает риск анемии при беременности на 70% (относительный риск 0,3; 95% доверительный интервал 0,19–0,46).

Еще одна причина, почему концентрация железа должна находиться под жестким контролем, обусловлена тем, что устойчивость к инфекциям отчасти зависит от результатов «войны за железо» между человеком и атакующими его бактериями. Железо необходимо микроорганизмам так же, как и человеку, для нормального функционирования и развития, поэтому многие бактерии «разработали» целый арсенал ухищрений для получения этого металла из сред (например, организма человека), где элемент в свободном состоянии содержится в небольших концентрациях. К таким механизмам относят синтез железосвязывающих органических молекул (сидерофоров) и их обратный захват. Некоторые патогены даже умеют отщеплять ионы железа от гемоглобина, трансферрина и лактоферрина. Зависимость иммунитета от присутствия ионов железа подтверждена следующими наблюдениями. Бактериостатическое действие лактоферрина в качестве первой линии противoinфекционной защиты обусловлено высокой аффинностью его молекулы к ионам Fe^{3+} . Забирая железо у патогенных микроорганизмов, лактоферрин попросту уничтожает бактерии.

Важно помнить:

1. Необходимо сбалансированное питание в группах риска с достаточным употреблением продуктов, содержащих гемовое железо (мясо, субпродукты).

2. Улучшают всасываемость железа: аскорбиновая кислота (фрукты, соки, картофель, овощи); ферментация и проращивание зерна, тепловая обработка (варка, тушение, жарение) существенно увеличивает биодоступность железа.

3. Ухудшают всасывание железа: фитаты (в злаковых отрубях, крупах, бобовых, орехах, семечках); пища с высоким содержанием инозитола (арахисовое масло, цельные зерна,

молоко, дрожжи, мускусная дыня, цитрусовые); фенолические соединения, связывающие железо (в чае, кофе, какао, орегано, красном вине, ягодах, яблоках); кальций в больших количествах (молоко более 1 л в день); газированные напитки.

4. Медикаментозная профилактика железодефицита при гиперполименорее у женщин репродуктивного возраста требует назначения железосодержащего препарата в половинной терапевтической дозе в течение стольких дней, сколько продолжалось менструальное кровотечение.

5. Профилактику железодефицита у беременных женщин при нормальных показателях обмена железа рекомендуется проводить путем назначения поливитаминных препаратов, содержащих не менее 20 мг элементарного железа в сутки. При ЛДЖ помимо поливитаминных препаратов в течение 6 недель показан приём железосодержащих препаратов: двухвалентного – по 50 мг элементарного железа в сутки или трехвалентного – по 100 мг элементарного железа в сутки. В послеродовом периоде препараты железа назначаются в течение 4–6 недель.

6. Наличие функционального дефицита железа не требует назначения железосодержащих препаратов и корректируется лечением основного заболевания.

9. ПРАКТИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

В условиях Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ в 2019 г было проведено обследование 2401 пациентки репродуктивного возраста (18–45 лет), обратившихся в консультативно-диагностическое отделение. Средний возраст пациенток составил $36,71 \pm 6,32$ года. Целью нашего исследования стала оценка частоты и особенностей анемии у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Выполнялось общеклиническое обследование, включавшее изучение анамнеза, клинической симптоматики, стандартных лабораторных и инструментальных исследований. В условиях клиники все пациентки получали специализированное гинекологическое лечение, в том числе оперативное. Диагноз ЖДА устанавливался при наличии уровня гемоглобина (HGB) <120 г/л. Латентный дефицит железа диагностировали при снижении концентрации сывороточного ферритина (СФ) <30 нг/мл или мкг/л. Оценка тяжести анемии проводилась согласно Национальным клиническим рекомендациям по ЖДА. С целью исключения влияния имеющегося воспаления на уровень СФ проводилось определение уровня С-реактивного белка (СРБ).

Критериями исключения явилось наличие острых заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, хронических гепатитов, перенесенного туберкулеза различной локализации, злокачественных новообразований и патологии желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

Приверженность к медикаментозному лечению оценивали с помощью специализированного опросника Мориски Грина, где приверженными считаются пациенты, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными – 3 балла, не приверженными к лечению – ≤ 2 баллов.

Предпочтение отдавалось пероральным препаратам железа (железа (III) гидроксид полимальтозат, либо железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота), однако при наличии противопоказаний либо их стойкой непереносимости по анамнезу, назначалось парентеральное введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса, либо железа карбоксимальтозата.

Оценку ответа на терапию проводили на 14-й день приема. Адекватным считали повышение уровня Hb на 10 г/л и выше.

Лабораторные исследования проводились на гематологическом анализаторе «МЕК 8222» (Nihon Kohden, Япония) и автоматическом анализаторе для клинической биохимии «SAPPHIRE 400» (Hirose Electronic System, Япония). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы «Excel 2013» совместно с надстройкой «AtteStat 12.0.5». С целью выбора метода анализа проводилось определение нормальности распределения. При сравнении параметров, имевших нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий 2 или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Показатели представлены в виде $M \pm SD$ где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты. Частота анемии в обследуемой когорте женщин репродуктивного возраста составила 46,1%. У всех обследованных анемия определена как железодефицитная: гипохромная, гипорегенераторная с низким содержанием сывороточного ферритина. Средний МСН составил $25 \pm 3,2$ пг, средний уровень ферритина составил $7,8 \pm 1,9$ нг/мл, обнаружена статистически значимая корреляция между МСН и HGB ($r = 0,39$, $p = 0,04$). Основные лабораторные показатели представлены в табл. 6. Согласно полученным нами данным, дефицит железа различной степени выраженности выявлен почти у половины обследованных – у 1109 (46,1%) пациенток, в том числе анемия – у 591 (53,3%), латентный дефицит железа – у 518 (46,7%).

Среди пациенток с дефицитом железа наиболее часто выявлялись латентный дефицит железа и анемия легкой степени

тяжести, их частота оказалась сопоставима (46,7% и 34,5%), тяжелая анемия регистрировалась статистически значимо реже – у 6 (0,5%) пациенток ($\chi^2 = 6,5$; $p = 0,05$).

Жалобы на слабость, утомляемость, головокружение, сухость и шелушение кожи, ломкость ногтей, тахикардию и ощущения перебоев в сердце предъявляли 197 (17,7%) пациенток, большинство которых имело анемию тяжелой и средней степени тяжести – 109 (60,4%) обследованных. Выявлена прямая корреляция средней силы между уровнем HGB и наличием вышеперечисленных жалоб ($r = 0,415$, $p = 0,002$).

Таблица 6. Распределение пациенток по уровню железодефицита

Показатели	Латентный дефицит железа (n = 518)	Уровень гемоглобина, г/л (n = 591)		
		119–90	89–70	< 69
HGB, г/л	129,3 (5,2)	10,6 (2,2)	85,3 (4,9)	77,2 (1,9)
RBC, 1012/л	4,5 (1,02)	3,2 (1,2)	3,1 (0,9)	2,9 (0,22)
HCT, %	30,8 (1,16)	26,0 (1,53)	25,1 (0,96)	24,3 (0,95)
MCV, фл	74,2 (3,3)	68,3 (1,3)	66,1 (1,5)	65,3 (1,7)
MCH, пг	27,5(2,7)	24,7 (1,8)	23,2 (1,8)	22,7 (2,1)
MCHC, г/л	34,8(1,5)	32,1 (1,6)	30,1 (1,9)	28,2 (1,7)
RDW-CV, %	13,2 (1,1)	11,1 (0,8)	10,9 (1,1)	10,1 (1,8)
Ферритин, нг/мл	9,4 (3,8)	7,7 (2,3)	7,2 (1,9)	6,4 (1,1)
Итого	46,7% (518)	34,5% (383)	18,2% (202)	0,5% (6)
% (abc)	100% (1109 пациенток)			

По результатам электрокардиографического исследования установлено, что наличие таких неспецифических изменений, как нарушение процессов реполяризации миокарда, синусовая тахикардия, диффузные изменения миокарда значимо чаще регистрировались среди пациенток с железодефицитным состоянием по сравнению с сопоставимыми по возрасту женщинами, не имеющими дефицита железа 721 (65,0%) и 198 (15,3%); $\chi^2 = 6,635$, $p = 0,001$).

Среди обследованных с железодефицитом впервые выявленная анемия зарегистрирована у 780 (70,3%), что составило 32,5% от всей обследованной когорты женщин репродуктивного возраста; у 329 (29,7%) обследованных этот диагноз был

установлен ранее ($\chi^2 = 15,32$, $p = 0,001$). При сборе анамнеза установлено, что 169 (51,4%) пациенток, знавших о наличии анемии и получавших ранее лечение препаратами железа, самостоятельно его отменили по причине плохой переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Остальные 160 (48,6%) имели хорошую переносимость, однако прекратили лечение без контроля уровня HGB, не достигнув целевых значений. По результатам анкетирования пациенток с выявленным железодефицитом преобладала низкая приверженность к лечению (≤ 2 баллов) – 50,6% (562), недостаточная приверженность (3 балла) была у 356 (32,1%) пациенток, приверженными к лечению (4 балла) оказались 191 (17,2%) обследованных.

В структуре гинекологических заболеваний первое ранговое место занимала миома матки – 387 (34,9%) случая; второе место – патология эндометрия и заболевания яичников – 263 (23,7%) и 187 (16,8%) соответственно. Остальные 25,7% представлены аденомиозом – 106 (9,6%), патологией шейки матки – 82 (7,4%) и бесплодием – 84 (7,6%) (рис.10).

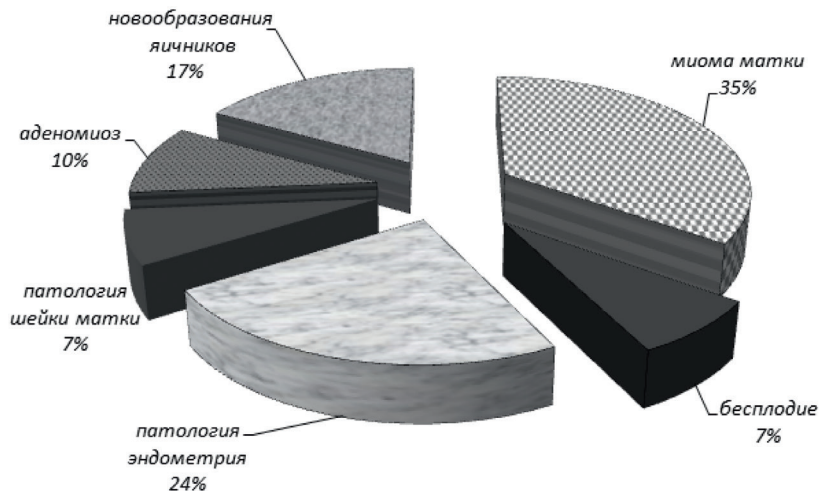


Рисунок 10. Структура гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста с железодефицитом (n=1109).

Сочетание 2 и более гинекологических заболеваний выявлено у 817 (73,7%) пациенток, вагинит сопутствовал основному

гинекологическому заболеванию у 415 (37,4%), клинически выраженные менометроррагии выявлялись у 598 (53,9%) женщин. Уровни HGB обратно коррелировали с продолжительностью ($r = -0,252$, $p = 0,002$) и интенсивностью менструального кровотечения у женщин. ($r = -0,273$, $p = 0,001$), а также частотой родов в анамнезе ($r = -0,280$, $p = 0,003$). Выявлена обратная корреляция средней силы между частотой анемии и возрастом пациенток ($r = -0,280$, $p = 0,004$).

Непереносимость препаратов железа по анамнезу была у 10,2% (113) пациенток с анемией, в связи с чем, они изначально получали парентеральное лечение препаратами железа. Средняя длительность применения составила $2,1 \pm 0,4$ недели.

89,9% (996 пациенток) с анемией получали пероральное железо (железа (III) гидроксид полимальтозат в суточной дозе $169,2 \pm 32,1$ мг, либо железа (II) сульфат/аскорбиновая кислота в суточной дозе $467,6 \pm 76,2$ мг/80,3 $\pm$ 19,2 мг). Контроль на 2-й неделе терапии показал отсутствие ответа у 11,8 % (118) из общего числа получавших пероральные препараты пациенток (прирост HGB составил $4,3 \pm 0,9$ г/л), в связи с чем, они были переведены на парентеральные формы. Через 14 дней приема парентеральных препаратов (железа (III) гидроксид сахарозного комплекса либо железа карбоксимальтозата) был получен ответ на терапию у 100% (118) пациенток, прирост Hb составил $14,3 \pm 2,8$ г/л, что статистически значимо выше, чем при приеме пероральных препаратов, $p = 0,001$.

Со всеми пациентками проводилось профилактическое консультирование, были даны рекомендации по приему препаратов. Доля пациенток приверженных к лечению до лечения составила 41,9% (465), недостаточно приверженных – 44,9% (498), неприверженных – 13,1% (146). К окончанию исследования приверженность пациенток к медикаментозной терапии повысилась: количество приверженных увеличилось на 24,7% (41,9% против 17,2%; $\chi^2 = 75,13$; $p = 0,002$), недостаточно приверженных – на 12,8% (44,9% против 32,1%; $\chi^2 = 15,325$; $p = 0,001$), а доля неприверженных снизилась на 33,9% (50,6% против 13,1%; $\chi^2 = 95,09$; $p = 0,001$) (рис 11).

У всех пациенток получен эффект от терапии, однако он различался по срокам субъективного улучшения (исчезновению жалоб), а также длительности достижения целевых

значений показателей красной крови и ферритина (в среднем сроки составили $2,9 \pm 0,9$ мес.). Сроки были статистически значимо ниже для пациенток, у которых была выявлена легкая степень анемии по сравнению с женщинами, имевшими тяжелую и средней степени тяжести анемию, ($1,8 \pm 0,4$ и $3,8 \pm 0,3$ мес.; t -критерий = 5,55, $p = 0,001$), а также у женщин имеющих менометроррагии по сравнению с женщинами, не имеющими данных нарушений ($3,9 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,3$ мес.; t -критерий = 4,53, $p = 0,001$).

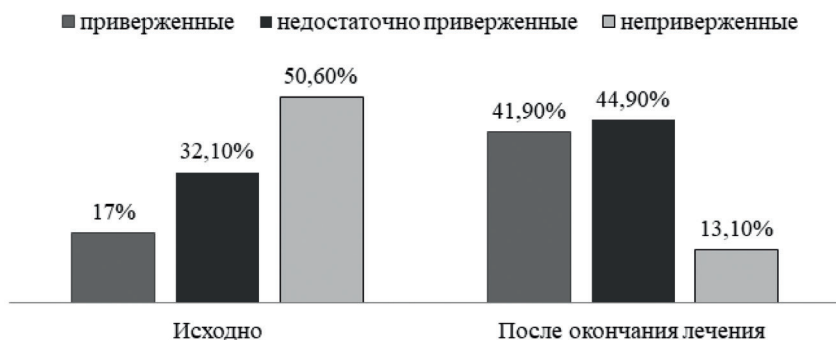


Рисунок 11. Оценка приверженности к лечению до начала лечения и после окончания.

Основой успешного лечения ЖДА является устранение причины ее развития. Поэтому в условиях Клиники 715-ти пациенткам с анемией различной степени тяжести было проведено специализированное оперативное лечение, в том числе: гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, миомэктомия, экстирпация матки, цистэктомия, аднексэктомия. Кроме того, проводилось лечение патологии шейки матки, коррекция нарушений овариально-менструального цикла (назначение комбинированных пероральных контрацептивов).

Учитывая большое влияние своевременной коррекции анемии на течение периоперационного и послеоперационного периодов, нами была проанализирована сравнительная эффективность парентерального пути введения препаратов железа и пероральных форм. Согласно полученным данным, срок подготовки к операции (достижение уровня гемоглобина 90 г/л и более в зависимости от объема планируемой операции)

при применении парентеральных форм был статистически значимо ниже как при коррекции анемии средней степени тяжести ($8,5 \pm 1,4$ дней vs $19,4 \pm 2,9$ дней, $p=0,02$), так и при тяжелой анемии ($15,2 \pm 2,4$ дня vs $36,5 \pm 5,4$ дня, $p=0,01$). Стоит отметить, что при достижении сопоставимых уровней сывороточного гемоглобина у женщин, получавших парентеральные формы уровень ферритина, был достоверно выше $p=0,01$.

Безусловно, полученный результат обусловлен гинекологической направленностью работы Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ, где, помимо восполнения дефицита железа, проводилось лечение гинекологических заболеваний (в том числе оперативное), что позволило устранить основную причину развития железодефицита. Вместе с тем, важно помнить о концепции менеджмента крови (МКП), активно пропагандируемом и успешно реализуемом ВОЗ на государственном уровне в ряде стран. МКП представляет собой системный подход к применению хирургических, трансфузиологических и анестезиологических методов, способствующих наиболее полному сохранению собственной крови больного и рациональному применению компонентов донорской крови, сопровождающемуся улучшением клинических исходов и уменьшением расходов на оказание медицинской помощи.

Таким образом, частота анемии среди женщин репродуктивного возраста остается высокой. Вместе с тем, лечение основного, в нашем исследовании гинекологического заболевания, индивидуальный подход к подбору терапии препаратами железа, информирование пациента о возможных последствиях железодефицита позволяют повысить приверженность к лечению и добиться высокого терапевтического эффекта.

10. КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К УЧЕБНОМУ ПОСОБИЮ

(УКАЖИТЕ ОДИН ОТВЕТ)

1. Как называется синдром, проявляющийся снижением содержания Нб в единице объема крови?

- а) полицитемия
- б) эритроцитоз
- в) анемия

2. Повышение содержания Нб по сравнению с верхней границей нормы имеет место во всех случаях, кроме:

- а) истинная полицитемия
- б) у жителей высокогорья
- в) у летчиков, после высотных полетов
- г) лейкоз

3. Укажите нормальное содержание эритроцитов в периферической крови у здоровых небеременных женщин:

- а) $3,0 - 4,0 \cdot 10^{12}$ /л.
- б) $3,9 - 4,7 \cdot 10^{12}$ /л.
- в) $5,1 - 5,9 \cdot 10^{12}$ /л.
- г) $5,0 - 6,0 \cdot 10^{12}$ /л.

4. Укажите нормальное содержание Нб у здоровых небеременных женщин:

- а) 90 г/л
- б) 110 г/л
- в) 160 г/л
- г) 125 г/л

5. Укажите нормальное содержание Нб у здоровых беременных женщин:

- а) 90 г/л
- б) 110 г/л
- в) 100 г/л
- г) 105 г/л

- 6. Увеличение гематокритного числа характерно для:**
- а) лейкоз
 - б) анемия
 - в) компенсаторные эритроцитозы
- 7. Для какого вида анемии характерно снижение цветового показателя ниже 0,8?**
- а) апластическая анемия
 - б) гемолитическая анемия
 - в) нормохромная анемия
 - г) В12-дефицитная анемия
 - д) железодефицитная анемия
- 8. Нормохромный характер анемии не наблюдается при:**
- а) апластическая анемия
 - б) лейкозы
 - в) хроническая почечная недостаточность
 - г) В12-дефицитная анемия
- 9. Нормохромный характер анемии имеет место при:**
- а) железодефицитная анемия
 - б) фолиеводефицитная анемия
 - в) гемолитическая анемия
 - г) хроническая постгеморрагическая анемия
- 10. Основой лечения железодефицитной анемии является ...**
- а) диета, содержащая большое количество железа,
 - б) прием препаратов железа внутрь либо парентеральное введение препаратов железа.
 - в) Прием БАД
- 11. Легкая степень тяжести анемии:**
- а) 90-120 г/л
 - б) 80-110 г/л
 - в) 70-90 г/л
- 12. Средняя степень тяжести анемии:**
- а) 60-90 г/л
 - б) 70-80 г/л

- в) 70-90 г/л
- г) 80-110 г/л

13. Тяжелая анемия:

- а) Менее 100 г/л
- б) Менее 70 г/л
- в) Менее 50 г/л
- г) Менее 90 г/л

14. Для ЖДА характерны:

- а) Микроцитоз
- б) Снижение цветового показателя
- в) Снижение насыщения эритроцита гемоглобином
- г) Все вышеперечисленное

15. Наибольшее количество в рационе:

- а) Трехвалентного железа
- б) Двухвалентного железа

16. Наибольшая биодоступность наблюдается у

- а) Трехвалентного железа
- б) Двухвалентного железа

17. Уровень запаса железа отражает

- а) Сывороточный ферритин
- б) Сывороточное железо
- в) Гемоглобин

18. Для железодефицитной анемии в общем анализе крови характерно снижение (укажите несколько вариантов ответов):

- а) гемоглобина
- б) цветового показателя
- в) количества ретикулоцитов
- г) количества лейкоцитов
- д) количества тромбоцитов

19. Железодефицитная анемия по уровню цветового показателя:

- а) гипохромная

- б) нормохромная
- в) гиперхромная

20. Железодефицитная анемия средней степени диагностируется при диапазоне уровня гемоглобина (укажите несколько вариантов ответов):

- а) 95 – 115 г/л
- б) 70 – 89 г/л
- в) 90 – 110 г/л

21. Характерными проявлениями железодефицитной анемии являются (укажите несколько вариантов ответов):

- а) синдром желтухи
- б) спленогепатомегалия
- в) анемический синдром
- г) сидеропенический синдром
- д) извращение вкуса и обоняния

22. В общем анализе крови, выполненном на автоматическом анализаторе, при железодефицитной анемии характерны следующие изменения (укажите несколько вариантов ответов):

- а) снижение MCV
- б) повышение MCV
- в) снижение MCH, MCHC
- г) повышение MCH, MCHC
- д) нормальный уровень показателя анизоцитоза (RDW)
- е) повышенный уровень показателя анизоцитоза (RDW)

23. Анализы, подтверждающие наличие железодефицитной анемии (укажите несколько вариантов ответов):

- а) снижение минимальной осмотической резистентности эритроцитов
- б) повышение свободного гемоглобина плазмы крови
- в) положительная проба Кумбса
- г) снижение ОЖСС
- д) повышение ОЖСС
- е) снижение уровня витамина В12 и фолиевой кислоты
- ж) снижение сывороточного железа, ферритина

24. Основные пероральные препараты железа, применяемые для лечения железодефицитной анемии (укажите несколько вариантов ответов):

- а) венофер
- б) ферроплекс
- в) фенюльс
- г) ликферр
- д) актиферрин
- е) сорбифер дурулес

25. Перечислите основные показания к назначению парентеральных препаратов железа (укажите несколько вариантов ответов):

- а) мегалобластная анемия
- б) синдром нарушенного кишечного всасывания
- в) непереносимость пероральных препаратов железа
- г) резистентность к лечению пероральными препаратами железа
- д) необходимость быстрого насыщения организма железом
- е) гемолитическая анемия

26. Критериями эффективности ферротерапии при лечении железодефицитной анемии являются (укажите несколько вариантов ответов):

- а) появление ретикулоцитарного криза через 2-3 недели от начала ферротерапии
- б) появление ретикулоцитарного криза на 7-10 день лечения
- в) достоверный прирост уровня гемоглобина (не менее 10 г/л) к концу 4 недели лечения препаратами железа
- г) достоверный прирост гемоглобина (не менее 10 г/л) через 2-3 месяца от начала ферротерапии
- д) преодоление тканевой сидеропении и восполнение депо железа через 3-6 месяцев от начала ферротерапии (в зависимости от степени тяжести анемии)

Ответы: 1-в, 2-г, 3-б, 4-г, 5-б, 6-в, 7-д, 8-б, 9-в, 10-б, 11-а, 12-в, 13-б, 14-г, 15-а, 16-б, 17-а., 18-а,б; 19-а, 20-б; 21-в,г; 22-а,в, е; 23-г, ж; 24-б, в, д, е; 25-б, в, г, д; 26-б, в, д.

11. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ К УЧЕБНОМУ ПОСОБИЮ

Задача №1

Женщина 26 лет обратилась к терапевту с жалобами на слабость, утомляемость, сердцебиение, головокружение, головную боль, ухудшение памяти. Из анамнеза известно, что анемия обнаружена с 19 лет. Лечилась нерегулярно препаратами железа курсами по 2-3 недели с временным эффектом. Гинекологический анамнез: менструации с 14 лет, обильные, по 6–7 дней через 21 день. 2 беременности, 2 срочных физиологических родов в 21 и 25 лет. При осмотре: состояние пациентки удовлетворительное. Рост – 163 см, масса тела – 64 кг. ИМТ – 24,1 кг/м². Кожные покровы и конъюнктивы бледны. Ногти тонкие, уплотнены, концы ногтей расслоены. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный, при аускультации выслушивается систолический шум на верхушке сердца и по левому краю грудины, ЧСС – 110 уд. в мин., АД – 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень и селезёнка не увеличены. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Физиологические отправления в норме. В анализах: общий анализ крови – эритроциты 3,6 *10¹²/л, анизоцитоз, микроцитоз, Нв-94 г/л, ЦП– 0,6, лейкоциты 5,2*10⁹/л, эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 57%, лимфоциты – 28%, моноциты – 9%, СОЭ – 25 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок – 77 г/л, общий билирубин – 15,3 мкмоль/л, непрямой билирубин – 12,1 мкмоль/л, железо сыворотки – 7,6 мкмоль/л, ферритин – 8,8 мкг/л, СРБ – 2,0. ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС – 100 в минуту, ранняя реполяризация миокарда нижней стенки.

Предположите наиболее вероятный диагноз.

1. Обоснуйте поставленный Вами диагноз.
2. Какой препарат из группы железосодержащих лекарственных средств Вы бы рекомендовали пациентке? Обоснуйте свой выбор.

Через 2 месяца регулярной терапии препаратом из группы железосодержащих отмечается положительная динамика: уменьшились слабость и утомляемость, улучшилась память, сердцебиения не беспокоят, исчезли нарушения вкуса; в общем анализе крови-эритроциты $4,2 \cdot 10^{12}/л$, средний диаметр эритроцитов 7,5 мкм, Нв-122 г/л, ЦП– 0,84 лейкоциты $6,7 \cdot 10^9/л$, эозинофилы– 0%, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные– 59%, лимфоциты -28%, моноциты– 9% , СОЭ-13 мм/час. Биохимический анализ крови: железо сыворотки – 14,7 мкмоль/л, ферритин – 9,8 мкг/л.

3. Какова Ваша дальнейшая лечебная тактика? Обоснуйте Ваш выбор.

Ответы:

Железодефицитная анемия легкой степени тяжести, хроническое течение.

1. Диагноз выставлен на основании анамнеза (анемия с 19-ти лет, прием препаратов железа на фоне обильных менструаций с временным эффектом, результатов физикального осмотра (кожные покровы и конъюнктивы бледны, ногти тонкие, уплотнены, концы ногтей расслоены, тоны сердца ослаблены, ритм правильный, при аускультации выслушивается систолический шум на верхушке сердца и по левому краю грудины), данных лабораторных исследований (эритроциты $3,6 \cdot 10^{12}/л$, анизоцитоз, микроцитоз, Нв-94 г/л, ЦП– 0,6, общий билирубин – 15,3 мкмоль/л, непрямой билирубин – 12,1 мкмоль/л, железо сыворотки – 7,6 мкмоль/л, ферритин – 8,8 мкг/л, СРБ – 2,0, данных инструментальных исследований (ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС – 100 в минуту, ранняя реполяризация миокарда нижней стенки).

2. Препаратами первой линии в лечении ЖДА являются пероральные формы двухвалентного железа.

3. Необходимо продолжить прием препаратов железа до увеличения концентрации сывороточного ферритина > 30 нг/мл, с последующим профилактическим приемом препарата железа в профидлактической дозировке – по 1 т 1р/д во время менструаций. Необходим контроль ОАК, ферритина в динамике – до насыщения депо железа – 1 р/мес, затем динамическое наблюдение в течение года.

Задача №2

Пациентка К., 52 лет, бухгалтер, жалуется на: общую слабость, головокружение, сердцебиение, одышку смешанного характера при ходьбе в обычном темпе, шум в ушах, снижение аппетита, нарушение проглатывания сухой, твёрдой пищи. В течение 3 месяцев отмечает выпадение волос и повышенную ломкость ногтей. Около 2 недель назад появилось желание есть мел, сырой фарш. Из анамнеза заболевания. Вышеперечисленные жалобы появились в течение последних 6 месяцев, в прошлом ничем не болела, месячные последние 9 месяцев были обильные по 6-8 дней через 21 день. Объективно. Рост 165 см, вес 64 кг: Кожа бледная, сухая, шелушащаяся. Ногти ложкообразной формы, с поперечной исчерченностью. Видимые слизистые бледные, заеды в углах рта. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат – без особенностей. ЧД 18 в минуту. В легких дыхании везикулярное, хрипов нет. На яремной вене справа выслушивается «шум волчка». АД 110/60 мм рт.ст. ЧСС 100 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, на верхушке ослабление I тона, нежный систолический шум. Язык влажный, слегка обложен у корня беловатым налетом, сосочки сглажены. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9,5 7 5 см. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Почки не пальпируются, область пальпации безболезненна.

Данные дополнительных методов исследования: ОАК: Нб – 69 г/л, эр. – $2,5 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,76, ретикулоциты – 2%; лейкоц. – $5,0 \times 10^9$ /л, СОЭ – 20 мм/час. В мазке: гипохромия эритроцитов +++, анизоцитоз (микроцитоз) ++, пойкилоцитоз ++.

Вопросы

1. Оцените данные общего анализа крови.
2. Назначьте дополнительное обследование.
3. Сформулируйте предварительный диагноз.

Ответы

1. По данным ОАК: снижение уровня гемоглобина, соответствующее тяжелой анемии, гипохромия, анизоцитоз, микроцитоз.

2. Необходимо в БХ анализе крови оценить уровень ферритина+СРБ (для исключения влияния острофазового ответа на концентрацию ферритина), консультация гинеколога, далее по показаниям консультация гастроэнтеролога (ЭФГДС, колоноскопия).

3. Хроническая постгеморрагическая анемия тяжелой степени.

Задача №3

Больная К. 40 лет обратилась к терапевту поликлиники с жалобами на слабость, головокружение, выпадение волос, ломкость ногтей, сухость кожи. Анамнез: считает себя больной в течение 3-х месяцев, когда впервые появились жалобы на слабость, головокружение. К врачу не обращалась. В дальнейшем симптомы стали нарастать, стали выпадать волосы, появилась ломкость ногтей, сухость кожи. Сопутствующие заболевания: страдает меноррагией – месячные обильные, затяжные, по 7-10 дней каждые 28 дней. При осмотре: состояние больной средней тяжести. Кожные покровы и слизистые бледные, сухие, высыпаний нет. Ногти с выраженной продольной исчерченностью, «ложкообразные». Диффузная алопеция. Периферических отёков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание в лёгких везикулярное, хрипов нет, ЧД – 21 в мин. Тоны сердца ритмичные, ослабление I и II тона сердца во всех точках аускультации. ЧСС=90 уд в минуту. АД=100/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезёнка не пальпируются. Стул оформленный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Было назначено общеклиническое исследование крови.

Через 2 дня пациентка пришла на повторный прием с результатами анализов: клинический анализ крови: гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – $1,12 \cdot 10^{12}$ /л. MCV 75 фл, MCH 22 пг, ретикулоциты – 0,9%, тромбоциты – 226×10^9 /л, лейкоциты – $4,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 4% , сегментоядерные – 51%, моноциты – $0,10 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты – $1,7 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 36 мм/ч. Сывороточное железо 4,2 мкмоль/л, ОЖСС 82 мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина 23,5%, АЧТВ 26 с, ПТВ 14 с, фибриноген 3,1 г/л. Консультация гинеколога назначена на следующий день.

Через 2 месяца регулярной терапии железосодержащим препаратом пациентка сдала повторный анализ крови: клинический анализ крови: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ /л, MCV 82 фл, MCH 28 пг, ретикулоциты – 1,2%. тромбоциты – 260×10^9 /л, лейкоциты – $5,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 55%, моноциты – $0,10 \times 10^9$ /л, лимфоциты – $1,4 \times 10^9$ /л, СОЭ – 17 мм/ч.

Пациентка также наблюдается у гинеколога, принимает терапию по поводу меноррагий, отмечает нормализацию месячных.

Вопросы

1. Предположите наиболее вероятный диагноз.
2. Обоснуйте поставленный Вами диагноз.
3. Какова Ваша дальнейшая лечебная тактика?
4. Назовите критерии эффективности лечения заболевания.

Ответы

1. Хроническая постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести.

2. Диагноз выставлен на основании жалоб (на слабость, головокружение, выпадение волос, ломкость ногтей, сухость кожи), анамнеза (страдает меноррагией – месячные обильные, затяжные, по 7-10 дней каждые 28 дней), результатов физикального осмотра (кожные покровы и слизистые бледные, сухие, высыпаний нет. Ногти с выраженной продольной исчерченностью, «ложкообразные», диффузная алопеция, тоны сердца ритмичные, ослабление I и II тона сердца во всех точках аускультации.), данных лабораторных исследований (гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – $1,12 \times 10^{12}$ /л, MCV 75 фл, MCH 22 пг, ретикулоциты – 0,9%, тромбоциты – 226×10^9 /л, лейкоциты – $4,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 51%, моноциты – $0,10 \times 10^9$ /л, лимфоциты – $1,7 \times 10^9$ /л, СОЭ – 36 мм/ч. Сывороточное железо 4,2 мкмоль/л, ОЖСС 82 мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина 23,5%, АЧТВ 26 с, ПТВ 14 с, фибриноген 3,1 г/л).

3. Необходим контроль уровня сывороточного ферритина для выявления латентного дефицита железа. В зависимости

от величины данного показателя решение о необходимости, режиме дозирования и длительности дальнейшего приема препаратов железа. Необходимо продолжить прием препаратов железа до увеличения концентрации сывороточного ферритина > 30 нг/мл, с последующим профилактическим приемом препарата железа в профилактической дозировке – по 1 т 1р/д во время менструаций. Необходим контроль ОАК, ферритина в динамике – до насыщения депо железа – 1 р/мес, затем динамическое наблюдение в течение года.

4. Критерии эффективности лечения ЖДА пероральными препаратами железа: ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается (обычно на 2–3% или 20–30‰) по сравнению с их количеством до начала лечения; повышение концентрации Hb к концу 4-й недели лечения препаратами железа на 10 г/л и Hct на 3% по отношению к изначальным значениям до лечения; исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–1,5 мес. от начала лечения препаратами железа; преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3–6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации СФ (более 30 мкг/л).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Resolution WHA65.6. Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition. Sixty-fifth World Health Assembly (Geneva, 21–26 May 2012). Resolutions and decisions, annexes. Geneva: WHO. – 2012. – P. 12–13.

2. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011 Geneva: WHO. – 2015. – P. 43. URL : https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en/ (05.03.2020).

3. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. Москва: Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 2013. URL:<https://www.kamgov.ru/files/58195c5a740af1.38233436.pdf>

4. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 сентября 2015 г. N 15-4/10/2-5079. Кровесберегающие технологии у гинекологических больных. Клинические рекомендации (протокол лечения). URL: <http://www.transfusion.ru/2015/11-24-1.pdf>. (10.03.2020).

5. Клинические рекомендации (протокол) от 15 мая 2014 № 15-4/10/2-3798. Кровесберегающие технологии в акушерской практике. URL : <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Krovosberegayushhie-tehnologii-v-akusherskoj-praktike.pdf>

6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии / ред. Совет: А. Г. Румянцев [и др.]. URL : <http://nodgo.org/sites/default/files/%.pdf>. (11.03.2020).

7. Milman, N. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe / N. Milman, C.L. Taylor, et al. // Am J. Clin. Nutr. – 2017. – V. 106 (6). – P. 1655–1662. Doi: 10.3945/ajcn.117.156000

8. Muñoz, M. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency / M.

Muñoz, A.G. Acheson, et al. // *Anaesthesia*. – 2017. V. 72. – P. 233–247. Doi:10.1111/anae.13773

9. Волкова, С.А. Основы клинической гематологии: учеб.-метод. Пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. Медицинской академии, 2013. – 400 с.

10. Верткин, А.Л. Анемия: руководство для практических врачей / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова, Е.Д. Ларюшкина, К.И. Шамаева. – Москва: Эксмо, 2014. – 75 с.

11. Рукавицын, О.А. Гематология. Национальное руководство. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 748 с.

12. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом». URL :https://npngo.ru/uploads/media_document/79/e499c500-4650-4566-bf90-0c86bb474ab8.pdf

13. WHO Guideline: use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. URL: https://www.who.int/docs/default-source/micronutrients/ferritin-guideline/ferritin-guidelines-executivesummary.pdf?sfvrsn=8c98babb_2

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Добрецова Т.А. Железный щит репродуктивного здоровья: терапевтические стратегии при железодефицитной анемии. Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 32 с.

2. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, et al. // *Med.Care*. – 1986. – V. 24(1) – P. 67–74.

3. Stevens, G.A. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data / G.A. Stevens, M.M. Finucane, L.M. De-Regil, et al. // *Lancet Glob. Health*. – 2013. V. 1(1) – P. 16–25. Doi: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9

4. Breymann, C. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management / C. Breymann,

M. Auerbach // Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program. – 2017; V. 1. – P. 152–159. Doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152

5. Bernardi, L.A. The association between subjective assessment of menstrual bleeding and measures of iron deficiency anemia in premenopausal African-American women: a cross-sectional study / L.A. Bernardi, M.S. Ghant, C., et al. // BMC Womens Health. – 2016. V. 16(1). – P. 50. Doi: 10.1186/s12905-016-0329-z

6. Verstraelen, H. Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy / H. Verstraelen, J. Delanghe., et al. // BMC Infect. Dis. – 2005. V. 5. – P. 55. Doi:10.1186/1471-2334-5-55

7. Быков, В.Л. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас: учебное пособие / Быков В.Л., Юшканцева С.И. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 296 с. URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432013.html>

8. Petrova, M.I. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health / Petrova M.I., Lievens E., et al. // Front. Physiol. – 2015. V. 6. P. 81. Doi:10.3389/fphys.2015.000

9. Aratani, Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function / Arch. Biochem Biophys. – 2018. V. 15. – P. 47–52. doi: 10.1016/j.abb.2018.01.004

10. Болотова, Е.В. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, В.А. Крутова // Клиническая медицина. – 2020. Т. 98, № 4. – С. 287-293.

11. Krutova, V.A. Frequency and features of anemia in women of reproductive age / V.A. Krutova, A.V. Dudnikova // Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche. – 2020. Т. 179. № 4. – С. 270-275. Doi: 10.23736/S0393-3660.19.04095-6

12. Shannon, Pytel. Management of patients with rare blood groups in maternity / Pytel Shannon, Ceccaldi Pierre-François, et al. // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2017. – V. 40(4). – P. 468-472. Doi:10.1080/01443615.2017.136317

13. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM: Iron deficiency across chronic inflammatory conditions:

International expert opinion on definition, diagnosis and management. *Am J Hematol* 2017; 92: 1068-1078.

14. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liumbruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA: International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017; 72: 233-247.

15. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT: Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133: 40-50

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Daru, J. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? / J. Daru, K. Colman, et al. // *Am J. Clin. Nutr.* – 2017. – V. 106(6). P. 1634–1639. Doi: 10.3945 / *ajcn*.117.15596

2. Вёрткин, А.Л. Пациент с анемией на амбулаторном приёме / А.Л. Вёрткин, Н.О. Ховасова и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2014. – Т. 13, №3. – С. 67–78

3. Атлас патологической гистологии/ Ярыгин Н.Е., Серов В.В. – М. – 1968. С. 144

4. Виноградова, М.А. Железодефицитная анемия во время беременности – профилактика и лечение / М.А. Виноградова, Т.А. Фёдорова // *Медицинский Совет*. – 2015. – Т. 9. – С. 78-83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-9-78-83>

5. Богданов, А.Н. Анемии в пожилом и старческом возрасте / А.Н. Богданов, С.Г. Щербак и др. // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2018. – Т. 10, № 27 – С. 19–26.

6. Daniilidis, A. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review / A. Daniilidis, N. Panteleris, et al. // *Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Т. 38, №4, P. 443–7. Doi: 10.1080/01443615.2017.1363170

7. Грибкова, И.В. О лечении и профилактике железодефицитной анемии / И.В. Грибкова, В.Н. Степанова и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – Т. 11. – С. 16–22. Doi: 10.18565/aig.2018.11.16-22

8. Bothwell, T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them / Bothwell, T.H. // American Journal of Clinical Nutrition, Т. 72. – Р. 257-264.

9. Материалы научно-практической конференции студентов, ординаторов и молодых ученых «Внутренние болезни на догоспитальном этапе. Анемический синдром»; Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2020. – 72 с.

10. Сорокина, Т.С. История медицины: учебник для студентов высших учебных заведений / Т.С. Сорокина. – 8-е изд., стер. – М.: Издательский центр «Академия», 2008. – 560 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Таблица 1. Основные пероральные препараты, применяемые для лечения железодефицитной анемии, и содержание в них элементарного железа

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, 1 таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска и дозировка	Содержание элементарного железа
Железа сульфат + серин	Сульфат желе- за 113,85 мг, D, L-серин 129 мг в 1 капсуле	Капсулы. Взрос- лые и подростки более 50 кг-по 1 капсуле 1 или 2 раза в день; дети-1 капсула в день	Fe ²⁺ : 34,5 мг в 1 капсуле
Железа сульфат + серин	Сульфат железа 47,2 мг, D, L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капель	Капли для приема внутри. Грудные дети – 10- 15 капель 3 раза в сутки; дети до- школьного возрас- та – 25-35 капель 3 раза в сутки; дети школьного возрас- та-50 капель 3 раза в сутки	Fe ²⁺ : 9,48 мг в 1 мл
Железа сульфат + серин	Сульфат железа 171 мг, D, L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе. Для де- тей старше 2 лет и взрослых -5 мл на 12 кг массы тела; дети школьного возраста-5 мл 1-2 раза в сутки	Fe ²⁺ : 34 мг в 5 мл

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, 1 таблетке, в 1 мл капле или сиропа)	Форма выпуска и дозировка	Содержание элементарного железа
Железа (III) ги- дроксид поли- мальто- зат**	Железа (III) ги- дроксид поли- мальтозат 357 мг	Таблетки жевательные. Взрослым и детям старше 12 лет по 1-3 табл. в сут.	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) ги- дроксид поли- мальтозат + Фолиевая кислота	железа (III) ги- дроксид поли- мальтозат 357 мг, фолиевая кислота 0,35 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа сульфат (II)	Сульфат железа 256,3 мг, мукопротооза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 80 мг
Железа глюконат + Марганца глюконат + Меди глюконат	В 10 мл раствора содержится: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 шт. в упаковке	Fe ²⁺ : 5 мг в 1 мл
Железа фумарат + Фолиевая кислота	Фумарат железа 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 50 мг в 1 капсуле

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, 1 таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска и дозировка	Содержание элементарного железа
Железа сульфат + Аскор- биновая кислота	Сульфат железа 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Драже, в упаковке 100 шт.	Fe ²⁺ : 10 мг в 1 драже
Железа протеин сукцини- лат	Протеин сукцини- лат железа 800 мг в 15 мл	Раствор для при- ема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упа- ковке	Fe ²⁺ : 40 мг в 15 мл
Сульфат железа + аскор- биновая кислота + рибоф- лавин + тиамин + никотина- мид + пи- ридоксин + кальция пантоте- нат	Сульфат железа 150 мг, аскорби- новая кислота 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин 1 мг, кальция пан- тотенат 2,5 мг	Капсулы, 10 кап- сул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 45 мг в 1 капсуле
желе- за (III) гидроксид полималь- тозат**	железа (III) ги- дроксид поли- мальтозат 400 мг	Жевательные та- блетки, 10 табле- ток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe ²⁺ : 100 мг в 1 таблетке
железа (III) ги- дроксид поли- мальто- зат**	железа (III) ги- дроксид поли- мальтозат 200 мг	Сироп, 200 мг – 5мл. 100 мл во флаконе	Fe ²⁺ : 10 мг в 1 мл

Таблица 2. Некоторые современные препараты железа
для парентерального введения

Название препарата	Состав препарата	Дозировка	Форма выпуска
Для внутривенного введения			
Венофер®	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	20 мг в 1 мл	флаконы 5 мл
Феринжект®	Железа карбоксимальтозат	50 мг в 1 мл	флаконы 2 мл, 10 мл

Доза препарата Венофер® рассчитывается по следующей формуле:

Если количество потерянной крови известно: в/в введение 200 мг железа (10 мл препарата Венофер®) приводит к такому же повышению концентрации Hb, как и переливание 1 единицы крови (=400 мл с концентрацией Hb=150 г/л).

Количество железа, которое необходимо восполнить (мг) = количество единиц потерянной крови × 200 или Необходимый объем препарата Венофер® (мл) = количество единиц потерянной крови × 10.

При снижении уровня Hb: следует использовать предыдущую формулу при условии, что депо железа пополнять не требуется.

Количество железа (мг), которое нужно восполнить = масса тела (кг) × 0.24 × [нормальный уровень Hb – уровень Hb больного] (г/л).

Например: масса тела 60 кг, дефицит Hb = 10 г/л: необходимое количество железа составляет приблизительно 150 мг, а необходимый объем препарата Венофер® = 7.5 мл.

Стандартная доза

Взрослым и пациентам пожилого возраста назначают 5-10 мл препарата Венофер® (100-200 мг железа) 1-3 раза в неделю в зависимости от уровня гемоглобина.

Режим дозирования

Венофер вводят только в/в (медленно капельно или струйно) или в венозный участок диализной системы. Не предназначен для в/м введения. **Недопустимо одномоментное введение полной терапевтической дозы препарата.**

Перед введением первой терапевтической дозы необходимо назначить тест-дозу. Если в течение периода наблюдения воз-

никили явления непереносимости, введение препарата следует немедленно прекратить. Перед вскрытием ампулы следует осмотреть ее на наличие возможного осадка и повреждений. Можно использовать только коричневый раствор без осадка.

Капельное введение: Венофер® предпочтительно вводить в ходе капельной инфузии для того, чтобы уменьшить риск выраженного снижения АД и опасность попадания раствора в околовенозное пространство. Непосредственно перед инфузией Венофер® следует развести 0.9% раствором натрия хлорида в соотношении 1:20, например, 1 мл (20 мг железа) в 20 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Полученный раствор следует вводить со следующей скоростью: 100 мг железа – не менее, чем за 15 мин; 200 мг железа – в течение 30 мин; 300 мг железа – в течение 1.5 ч; 400 мг железа – в течение 2.5 ч; 500 мг железа – в течение 3.5 ч. Введение максимально переносимой разовой дозы, составляющей 7 мг железа/кг, следует производить в течение минимум 3.5 ч, независимо от общей дозы препарата.

Перед первым капельным введением терапевтической дозы препарата Венофер® необходимо ввести тест-дозу: 20 мг железа взрослым и детям с массой тела более 14 кг, и половину дневной дозы (1.5 мг железа/кг) детям, имеющим массу тела менее 14 кг, в течение 15 мин. При отсутствии нежелательных явлений, оставшуюся часть раствора следует вводить с рекомендованной скоростью.

Струйное введение: препарат Венофер® также можно вводить в виде неразведенного раствора в/в медленно, со скоростью (норма) 1 мл препарата Венофер® (20 мг железа) в мин; 5 мл препарата Венофер® (100 мг железа) следует вводить минимум за 5 мин. Максимальный объем препарата не должен превышать 10 мл препарата Венофер® (200 мг железа) за 1 инъекцию.

Перед первым струйным введением терапевтической дозы препарата Венофер® следует назначить тест-дозу: 1 мл препарата Венофер® (20 мг железа) взрослым и детям массой тела более 14 кг и половину дневной дозы (1.5 мг железа/кг) детям массой тела менее 14 кг в течение 1-2 мин. При отсутствии нежелательных явлений в течение последующих 15 мин. наблюдения оставшуюся часть раствора следует вводить с рекомендованной скоростью. После инъекции больному ре-

комендуется на некоторое время зафиксировать руку в вытянутом положении.

Расчет дозы препарата Феринжект® осуществляется на основе следующего пошагового подхода: определение индивидуальной потребности в железе, расчет и назначение дозы (доз) железа, оценка насыщенности организма пациента железом после введения.

Шаг 1.

Определение индивидуальной потребности в железе

Индивидуальная потребность в железе для восполнения посредством препарата Феринжект® определяется на основании массы тела и уровня гемоглобина пациента. Для определения потребности в железе следует использовать приведенную ниже таблицу.

Определение потребности в железе

Гемоглобин		Масса тела пациента		
г/дл	ммоль/л	меньше 35 кг	от 35 до <70 кг	от 70 кг и выше
<10	<6.2	500 мг	1500 мг	2000 мг
от 10 до <14	от 6.2 до <8.7	500 мг	1000 мг	1500 мг
≥14	≥8.7	500 мг	500 мг	500 мг

Дефицит железа должен быть подтвержден лабораторными анализами.

При определении потребности в железе у пациентов с избыточной массой тела следует основываться на нормальном соотношении массы тела и объема крови.

Шаг 2.

Расчет и назначение максимальной индивидуальной дозы (доз) железа

На основании потребности в железе, определенной таким образом, как описано выше, необходимо ввести соответствующую дозу (дозы) препарата Феринжект® с учетом следующих условий:

- при разовом введении препарата Феринжект® не должны превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг массы тела (при назначении в виде в/в инъекции) или 20 мг железа/кг массы тела (при назначении в виде в/в инфузии);
- 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®).
- максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата Феринжект® составляет 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®) в неделю.

Шаг 3.

Оценка насыщенности организма пациента железом после введения

После восполнения уровня железа следует проводить регулярную оценку, чтобы убедиться в том, что уровень железа нормализовался и сохраняется на должном уровне. Повторную оценку уровня железа должен проводить клинический специалист на основании индивидуального состояния пациента. Оценка уровня гемоглобина необходимо проводить не ранее чем через 4 недели после последнего применения препарата Феринжект®, чтобы дать достаточное время для эритропоэза и усвоения железа. Если пациенту необходимо дальнейшее восполнение запасов железа в организме, то потребность в железе необходимо рассчитать повторно с использованием данных вышеприведенной таблицы по определению потребности в железе.

Однократная максимальная суточная доза у **пациентов на гемодиализе с хронической болезнью почек** не должна превышать 200 мг железа.

Препарат не предназначен для в/м или п/к введения

Препарат вводят в/в – струйно или капельно (инфузионно) и путем прямого введения в венозный участок диализной системы. Феринжект® нельзя применять п/к или в/м.

Перед применением следует осмотреть флаконы на наличие возможного осадка и повреждений. Можно использовать только однородный раствор без осадка.

Феринжект® следует применять в отделениях, имеющих необходимое оснащение для оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилактических реакций. Каждого пациента следует наблюдать на предмет развития

признаков или симптомов реакций гиперчувствительности в течение как минимум 30 мин после каждого введения раствора железа карбоксимальтозата (см. раздел «Особые указания»).

В/в струйная инъекция

Феринжект® можно вводить в/в в неразведенном виде. Максимальная однократная доза составляет 15 мг железа/кг массы тела, но не должна превышать 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®).

Скорость введения внутривенной инъекции препарата Феринжект®

Ферин- жект®	Эквивалентная доза железа	Скорость введения/ минимальное время введения
>2 до 4 мл	>100 до 200 мг	Минимальное время введения не предписывается
>4 до 10 мл	>200 до 500 мг	100 мг железа/мин
>10 до 20 мл	>500 до 1000 мг	15 мин

В/в инфузия

Феринжект® можно вводить в/в капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить в/в капельно (инфузионно) 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®) более 1 раза в неделю.

Непосредственно перед инфузионным введением препарат необходимо развести стерильным 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций в соотношениях, указанных в таблице ниже.

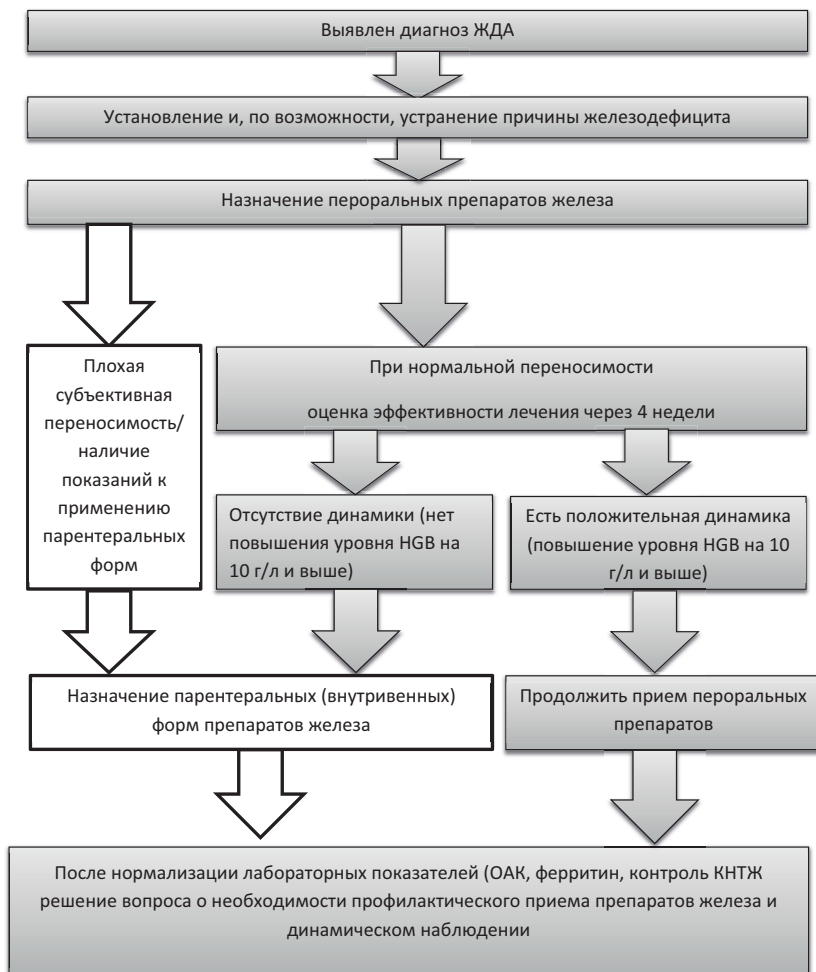
Руководство по разведению препарата Феринжект® для инфузии

Ферин- жект®	Железо	Количество стерильного 0.9% раствора натрия хлорида для инъ- екций ¹	Минималь- ное время введения
>2 до 4 мл	>100 до 200 мг	50 мл	-
>4 до 10 мл	>200 до 500 мг	100 мл	6 мин
>10 до 20 мл	>500 до 1000 мг	250 мл	15 мин

¹ Для сохранения стабильности препарата не разрешается разведение до концентраций менее 2 мг железа/мл (объем раствора препарата Феринжект® не учитывается).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Алгоритм действий врача



ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Критерии качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнен осмотр пациента врачом-гематологом	С	5
2.	Выполнен общий анализ крови пациенту с определением числа ретикулоцитов и эритроцитарных индексов	С	5
3.	Проведено исследование параметров обмена железа (ферритин, трансферрин, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом)	В	3
4.	Проведен биохимический анализ крови пациенту (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтранспептидаза)	С	5
5.	Проведен общий анализ мочи пациенту	С	5
6.	Проведены исследования маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса пациенту	С	5
7.	Проведены инструментальные исследования для поиска источника кровотечения: эзофагогастродуоденоскопия и компьютерно-томографическая колоноскопия у всех пациентов мужского пола и у женщин в постменопаузе	С	5

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.

Информация для пациентов

1. ЖДА – заболевание излечимое в 100% случаев. Основные задачи лечения: найти причину снижения гемоглобина и провести лечение препаратами железа. Лечение, как правило, длительное и составляет от 3 до 6 месяцев в зависимости от степени тяжести анемии.

2. Необходимо получить у лечащего врача рекомендации по питанию. Плохая переносимость препаратов железа (боли в животе, тошнота, рвота, запор, понос) является поводом обратиться к лечащему врачу за консультацией. Возможны смена препарата или кратковременное уменьшение дозы препарата.

3. Излечением от ЖДА является не достижение нормальной концентрации Hb, а восполнение запасов железа в организме, что может быть доказано с помощью биохимического исследования – определения концентрации сывороточного ферритина. Прекращение приема препаратов железа после достижения нормальной концентрации Hb является ошибкой и создает предпосылки к рецидиву заболевания.

4. Рекомендации, которые следует соблюдать для получения максимально точных результатов исследования:

- биоматериал сдается строго натощак, последний приём пищи должен происходить минимум за 8 часов до венепункции. Следует избегать употребления жирной, жареной пищи, поскольку это может вызвать хилёз сыворотки;

- в день сдачи анализов важно пить чистую и несладкую воду. Это существенно облегчит процедуру взятия биоматериала и снизит риск возникновения гемолиза (разрушения эритроцитов в пробирке).

- любые нарушения правил взятия и хранения биоматериала – повод для обязательной отмены проведения анализа;

- необходимо исключить на 3 суток приём любых лекарственных средств, в составе которых присутствует железо. Перед отменой следует проконсультироваться с лечащим врачом;

- за 30-40 минут до взятия биоматериала пациенту следует избегать физического и эмоционального напряжения. Поскольку стрессы стимулируют работу эндокринной системы и влияют на биохимический состав исследуемого биоматериала;

- перед забором материала необходимо исключить курение.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Введение	8
1. Историческая справка и обзор современных рекомендаций по железодефицитным состояниям	11
1.1. Обмен железа в организме.....	15
1.2. Основные понятия, определение и классификация анемии	24
1.3. Эпидемиология железодефицита	26
1.4. Этиология и патогенез железодефицита.....	28
1.5. Диагностика дефицита железа	33
1.5.1. Клинические проявления	33
1.5.2. Физикальное обследование	34
1.5.3. Лабораторная диагностика	35
1.5.4. Стадии развития железодефицитных состояний.....	45
1.5.5. Инструментальные исследования	48
1.5.6. Иные диагностические исследования	50
1.6. Дифференциальная диагностика железодефицитных состояний.....	52
1.7. Железодефицит при заболеваниях желудочно-кишечного тракта	59
1.8. Лечение железодефицитной анемии	64
1.8.1. Лечение препаратами железа для перорального применения	65
1.8.2. Лечение препаратами железа для парентерального (внутривенного) применения ...	67
1.8.3. Гемотранфузионная терапия	70
1.9. Оценка эффективности лечения препаратами железа	70
2. Перегрузка железом.....	73

Учебное издание

Болотова Елена Валентиновна
Крутова Виктория Александровна
Дудникова Анна Валерьевна
Просолупова Наталия Сергеевна
Сороченко Анжелика Анатольевна

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ,
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ**

Учебное пособие



ЭКОИНВЕСТ

Отпечатано в типографии издательства «Экоинвест»
350072, г. Краснодар, ул. Зиповская, 9
Тел./факс +7 (861) 944-65-07
E-mail: ecoinvest@mail.ru
<http://publishprint.ru>

Подписано в печать 27.09.2022 г.
Формат 60×84 ¹/₁₆. Гарнитура Cambria.
Печать цифровая. Бумага офсетная.
Объем 8,37 усл. печ. л. Тираж 500 экз.
Заказ № 2765.