

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Савохина М.В.,¹ Книженко И.Б.,² Качанова О.А.,²

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина¹

КНП «Городская студенческая больница» ХГС, г. Харьков, Украина²

Согласно определению ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), анемия – это состояние, характеризующееся снижением уровня гемоглобина <130 г/л у мужчин старше 15 лет, <120 г / л у небеременных женщин в возрасте старше 15 лет и <110 г / л - у беременных. Анемия регистрируется у 10% всего населения, и ее частота нарастает с возрастом, достигая 20% у лиц 85 лет и старше [16, 17].

Железодефицитная анемия (ЖДА) – патологическое состояние, характеризующееся нарушением синтеза гемоглобина и эритропоэза вследствие дефицита в организме железа (Fe). ЖДА встречается у 2-5% взрослых мужчин и женщин в постменопаузе в развитых странах мира и является частой причиной обращения к гастроэнтерологам (4-13% обращений) [6].

ЖДА чаще всего диагностируют у беременных и женщин с менометрорагией в анамнезе, людей пожилого возраста, пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также у лиц, принимающих ацетилсалициловую кислоту и / или антациды.

Основными причинами железодефицитной анемии являются: неполноценное питание, кровотечения, мальабсорбция железа.

Распространенность ЖДА выше в регионах, где население редко потребляет мясо, которое является источником гемового железа и усваивается лучше. К факторам, которые подавляют всасывание негемового железа (железа, которое находится в свободной ионной форме – двухвалентное и трехвалентное), принадлежат фосфаты, оксалаты, танины и карбонаты. В то же время эти факторы почти не влияют на усвоение гемового железа. Аналогично аскорбиновая кислота улучшает абсорбцию негемового железа и почти не влияет на усвоение гемового. Очищенный гем усваивается плохо, так как полимеризуется в макромолекулы. Продукты деградации гемоглобина подавляют процессы полимеризации, способствуя усвоению гема. Они также способствуют усвоению негемового железа, поскольку связывают железо и предотвращают преципитации и полимеризации. Таким образом, например, усвоение железа, которое содержится в шпинате, улучшается, если употреблять шпинат одновременно с мясом.

Кровотечения – основная причина развития ЖДА среди населения. Любое кровотечение сопровождается потерей железа. Однократная внезапное кровотечение приводит к развитию постгеморрагической анемии, которая является нормоцитарная. Костный мозг при этом стимулируется к увеличению продукции эритроцитов, используя запасы железа организма. Их постепенное

истощение на фоне хронических кровотечений приводит к нарушению синтеза гемоглобина и выработки микроцитарных гипохромных эритроцитов – развитию ЖДА. Чаще всего (56%) ЖДА развивается на фоне желудочно-кишечного кровотечения [17].

Снижение кислотности желудочного сока (на фоне гастрита, а также после бариатрических оперативных вмешательств) приводит к развитию ЖДА, поскольку оптимальная кислотность в желудке необходима для высвобождения железа из пищевых продуктов. Усвоение железа ухудшается при хронических заболеваниях кишечника (например целиакии, спру), хирургическом удалении проксимального участка тонкой кишки и др.

Важно проводить дифференциальную диагностику ЖДА с другими возможными причинами микроцитоза эритроцитов, в частности с хронической интоксикацией свинцом [1].

В диагностике ЖДА первостепенное значение имеют лабораторные исследования. К ним относятся:

1. Полный общий анализ крови с определением количества гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, MCV (средний объем эритроцита, норма - 83-97 фл), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците, норма – 27-31 пг), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, норма - 32-36 г/л), RDW (диапазон распределения эритроцитов по объему), ретикулоцитов.

2. Периферический мазок крови.

3. Железо в сыворотке крови, общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ЗЗЗС), ферритин в сыворотке крови.

4. Оценка гемосидеринурии и гемоглобинурии.

5. Другие лабораторные исследования (электрофорез гемоглобина, анализ кала на наличие гемоглобина и т.д.).

Принципы лечения железодефицитной анемии: ведение пациентов с ЖДА необходимо начинать с диагностики и коррекции патологии, которая привела к развитию дефицита железа [3, 6].

Хирургическое лечение при ЖДА должно быть направлено на остановку кровотечения и устранения патологии, которая вызвала ее развитие (новообразования желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей, матки, легких и т.д.). При наличии показаний необходимо провести переливание эритроцитарной массы [10].

Большинству пациентов с ЖДА показаны пероральные формы препаратов железа. Не следует назначать парентеральные формы препаратов железа больным, которым показаны пероральные формы, поскольку их применение ассоциируется с развитием анафилаксии [12].

У женщин с ЖДА в постменопаузальный период может не наблюдаться терапевтического эффекта в ответ на применение препаратов железа (в частности на его парентеральные формы) вследствие дефицита в них андрогенов [9].

Согласно рекомендациям Британского общества по гастроэнтерологии (The British Society of Gastroenterology), все пациенты с ЖДА нуждаются в

лечении препаратами железа, и в случае плохой переносимости его пероральных форм необходимо применять парентеральные [16].

В рекомендациях Американской коллегии врачей (American College of Physicians) по лечению ЖДА у взрослых отмечается, что применение стимуляторов эритропоэза не рекомендуется больным с легкой или умеренной ЖДА, а также пациентам с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца.

Применение пероральных форм препаратов двухвалентного железа в лечении пациентов с ЖДА – наиболее эффективное и экономически выгодное. Из всех доступных сегодня вариантов солей железа (железа сульфат, железа fumarат, железа оксида сахарат т.д.) чаще всего применяют сульфат железа [14]. Обычно терапевтическая доза сульфата железа составляет 325 мг (65 мг элементарного железа) 3 р/сутки перорально. Однако результаты исследований свидетельствуют, что применение сульфата железа в низких дозах (15-20 мг элементарного железа ежедневно) является таким же эффективным и ассоциируется с меньшим количеством побочных эффектов. Для улучшения усвоения железа пациентам необходимо рекомендовать ограничить потребление чая и кофе, а также дополнительно принимать аскорбиновую кислоту в дозе 500 мг 1 р/сутки одновременно с препаратом железа. Применение сульфата железа ассоциируется с развитием таких побочных явлений, как тошнота, запор или диарея, боль в животе и тому подобное. Другие препараты солей железа реже вызывают развитие побочных явлений, так как содержат низкую дозу элементарного железа [3, 6].

Карбонил железа сегодня применяют как заменитель сульфата железа эффективность карбонила железа в пересчете на 1 мг составляет 70% эффективности сульфата железа. Препарат характеризуется медленным высвобождением железа в желудочно-кишечном тракте и вызывает меньшее количество побочных эффектов. Одна таблетка содержит 45-60 мг элементарного железа.

Глюконат железа – препарат, который применяют для лечения пациентов с ЖДА, а также с профилактической целью. Терапевтическая доза в пересчете на элементарное железо составляет 60 мг каждые 6-12 ч.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration - FDA) в 2017 году одобрило применение цитрата железа у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), которые не находятся на диализе. Одна таблетка цитрата железа (1 г) эквивалентна 210 мг трехвалентного железа.

В 2019 году FDA одобрило применение мальтол железа в лечении взрослых с ЖДА. Сегодня эта форма железа зарегистрирована в странах Европейского Союза и Швейцарии и может применяться у лиц с воспалительными заболеваниями кишечника. Также мальтол железа является альтернативой для пациентов, которые не переносят приема солей железа и не желают получать парентеральное лечение [11].

Об эффективности лечения пациентов с ЖДА препаратами железа свидетельствует повышение уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл через 3 недели терапии. В то же время, проведенное в 2015 анализ результатов пяти рандомизированных, контролируемых исследований показал, что повышение уровня гемоглобина на ≥ 1 г/дл через 14 дней терапии является точным предиктором ее успешности в дальнейшем. По мнению исследователей, определение уровня гемоглобина на 14-й день должно помогать клиницистам определиться, насколько целесообразно продолжать терапию пероральными формами препаратов железа или необходим переход на парентеральное введение железа.

В ответ на применение препаратов железа через 5-10 дней от начала лечения отмечают повышение уровня ретикулоцитов. В общем концентрация гемоглобина повышается в среднем на 1 г / дл в неделю к восстановлению его нормального уровня. После нормализации уровня гемоглобина важно продолжать прием препаратов железа в течение 3 месяца для восстановления его запасов в организме.

Парентеральное введение препаратов железа проводят в том случае, если применение адекватных доз его таблетированных форм неэффективно или если пероральные формы железа не усваиваются (у больных с воспалительными заболеваниями кишечника). Парентеральные формы препаратов является дорогостоящими и связаны с большим количеством побочных эффектов, чем пероральные формы [15].

В 2013 году FDA одобрило применение парентеральной формы карбоксимальтозату железа для лечения пациентов с ЖДА, которые плохо переносят терапию таблетированными формами железа. Препарат также разрешен для применения у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе. Рекомендуемый курс лечения включает две внутривенные инъекции препарата в дозе 750 мг с интервалом 7 дней [4, 7].

Исследование безопасности применения парентеральных форм железа (в частности среди лиц с ХБП), проведенное в 2016, показало, что внутривенное применение высокомолекулярных декстранов железа ассоциируется с высоким риском (в частности с развитием анафилаксии), поэтому не рекомендуется.

Ферумокситол – препарат железа для внутривенного введения, применения которого у пациентов с ХПН одобрен FDA в 2009 году. Ферумокситол – парентеральная форма железа, двукратный введение которой обеспечивает эффективное лечение больных с ЖДА. Ферумокситол вводят в дозе 510 мг в течение 15 мин, интервал между инъекциями – 3-8 дней, количество инъекций – две. В январе 2018 FDA расширило показания к применению препарата, и сегодня ферумокситол можно применять у всех пациентов с ЖДА при непереносимости пероральных форм железа. В Украине ферумокситол не зарегистрирован [14].

Принципы профилактики железодефицитной анемия. Определенные группы населения (беременные, женщины с меноррагиями, строгие вегетарианцы, доноры крови и др.) имеют высокий риск развития ЖДА,

поэтому необходимо рассматривать вопрос о целесообразности назначения им профилактического приема препаратов железа.

На сегодня целесообразность рутинной профилактики ЖДА с применением препаратов железа всем беременным сомнительна. Ее не следует применять по возможности мониторинга общего анализа крови, определения уровней ферритина и железа в сыворотке крови [2, 5, 8].

Согласно рекомендациям ВОЗ, детям, проживающим на территориях стран с высоким уровнем распространенности анемии (> 40% среди детского населения), рекомендуется ежедневное употребление препаратов железа с профилактической целью в течение 3 мес в год.

Целесообразность обогащения пищевых продуктов железом в странах, где мясо является важной составляющей рациона питания, сомнительна, поскольку такая практика может быть вредной. Слишком высокий уровень железа ассоциируется с развитием ишемической болезни сердца, инсультов и некоторых карцином, поскольку железо играет важную роль в формировании свободных радикалов.

Выводы

Таким образом, важно понимать, что ЖДА – это не самостоятельный диагноз, а патологическое состояние, развивающееся на фоне другого заболевания. Именно поэтому в терапии при ЖДА ключевое значение имеет выявление патологии, которая привела к развитию анемии, своевременное лечение и профилактика.

Литература

1. Гусева С. А. Анемии, связанные с нарушением метаболизма железа / Укр. журн. гематології та трансфузіології – 2002 – № 2. – С. 52-601.
2. Давыдова Ю.В. Современные подходы к профилактике и лечению железодефицитных анемий при беременности в XXI веке / Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №2 (10). – С. 46–50.
3. Дворецкий Л.И. Железодефицитная анемия в практике терапевта / РМЖ. 2009;17(23):1517–1521.
4. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжент ®) новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. Клиническая фармакология и терапия, 2012, 21 (2): 2-7.
5. Чилова Р.А., Мурашко А.В., Вечорко В.И. и соавт. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и кормящих женщин. РМЖ. 2017; 15: 1092–1095
6. Andrew F Goddard, Martin W James, Alistair S McIntyre, Brian B Scott, Guidelines for the management of iron deficiency anaemia 4 on behalf of the British Society of Gastroenterology <https://www.bsg.org.uk/clinical-resource/guidelines-for-the-management-of-iron-deficiency-anaemia/>
7. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anaemia. Int J Gynaecol Obstet 2008;101:67e73.
8. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy / Pavord S., Myers B., Robinson S. [et al.] // Br. J. Haematol. – 2012. – Vol. 156(5). – P. 588–600.

9. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359e64
10. Finberg K. E. Iron-refractory iron deficiency anemia // *Semin. Hematol.* – 2009. – Vol. 46, N4. – P. 378-386.
11. Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis* 2003;6(Suppl 5):S18e26.
12. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, et al. A novel intravenous iron formulation for the treatment of anaemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERRINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182e92.
13. Low MSY, Speedy J, Styles CE, De-Regil LM, Pasricha SR. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD009747. DOI: 10.1002/14651858.CD009747.pub2.
14. Schiller B, Bhat P, Sharma A. Safety and effectiveness of ferumoxytol in hemodialysis patients at 3 dialysis chains in the United States over a 12-month period. *Clin Ther.* 2014 Jan 1; 36(1):70-83. Epub 2013 Dec 7.
15. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004;76:74e8.
16. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Transfusion* 2009;49:2719e28/.
17. World Health Organisation. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993 – 2005.* WHO, 2008.