

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ПОЖИЛЫХ

*Л.А. Горыня, В.В. Сергеева, А.А. Сошина*

Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов, Санкт-Петербург, Россия

## DIFFERENTIATED APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ANEMIA IN CHRONIC DISEASE AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN THE ELDERLY

*L.A. Gorynya, V.V. Sergeeva, A.A. Sochina*

Saint-Petersburg Institute of improvements medical experts, Saint-Petersburg, Russia

© Л.А. Горыня, В.В. Сергеева, А.А. Сошина, 2012

Железодефицитная анемия и анемия при хроническом процессе широко распространены у пожилых пациентов. Анемия ухудшает качество жизни, отягощает течение основной патологии и создает угрозу преждевременной смерти пациентов. Основным регулятором поступления железа в клетки кроветворной системы для синтеза гема в эритроците является белок гепсидин. Информация о роли белка гепсидина в метаболизме железа в организме позволяет дифференцировать подходы к диагностике и лечению железодефицитной анемии и анемии при хроническом процессе, а также обосновывает необходимость более широкого применения инъекционных железосодержащих препаратов внутривенно.

**Ключевые слова:** анемия железодефицитная, анемия при хроническом процессе, анемия у пожилых пациентов, гепсидин, препараты железа внутривенно.

Iron deficiency anaemia and anaemia in chronic disorders are widespread the old patients. The quality lives burden the main diseases and creates a threat of premature death of patients worsens anaemia. The main regulator supply of iron through cells the hemopoietic system for the synthesis of heme in the erythrocyte is hepcidin. Information about the role of hepcidin in iron metabolism in the body allows us to differentiate approaches to diagnosis and treatment of iron deficiency anaemia and in chronic disorders justifies also the need for more widespread use of intravenous iron drugs intravenously.

**Key words:** anaemia iron deficiency, anaemia in chronic disorders, anaemia in the elderly patients, hepcidin, iron drugs intravenously.

По данным ВОЗ, анемия как симптом отмечается почти у 2 млрд жителей планеты, являясь одним из самых распространенных патологических состояний. По мнению большинства авторов, распространенность данной патологии среди геронтологической группы пациентов варьирует от 12 до 20% у амбулаторных пациентов и достигает до 50–80% – в группе госпитализированных [1, 2]. Количество пациентов с анемией с возрастом увеличивается от 25% у 65–74-летних до 43% – после 75 лет [2, 3].

В нескольких популяционных исследованиях, в том числе целенаправленных, в группах пожилых лиц, установлена связь уровня гемоглобина менее 70–80 г/л с симптомами специфической кардиомиопатии (миокардиодистрофии анемического генеза), проявляющейся тахикардией, увеличением сердечного выброса, снижением сосудистой резистентности и фор-

мированием впоследствии расширения полостей сердца. Очевидно, что анемия усугубляет течение основного соматического заболевания. Фактически установлена зависимость прогноза заболевания от уровня гемоглобина [4, 5].

Имеются исследования, посвященные изучению влияния анемии на продолжительность жизни пациентов. Так, при наблюдении 63 пациентов в возрасте от 70 до 90 лет пятилетняя выживаемость в группе больных без анемии составила 67%, а в группе с пониженным уровнем гемоглобина (Hb) – 48%. При наблюдении 1002 женщин-инвалидов старше 65 лет в группе с уровнем Hb < 120 г/л риск смерти был в 1,5 раза выше, чем при уровне Hb 130 г/л. При анализе данных, касающихся 2280 больных с симптомами сердечной недостаточности, анемия была отмечена у 48% из них; соотношение смертности в этой группе и у больных без анемии составило

4:1, причем доказано, что снижение гематокрита на 1% сопровождалось ростом риска смерти на 2% [4, 5].

Таким образом, анемия любого генеза в пожилом возрасте не только значительно ухудшает качество жизни пациента за счет собственных клинических проявлений, отягощает течение основной патологии, но и создает угрозу преждевременной смерти больного. Уровень гемоглобина (Hb) в крови принят экспертами ВОЗ как один из показателей здоровья населения [6]. Согласно литературным данным, анемия в группе пожилых лиц не всегда связана с возрастными изменениями кроветворной ткани, более того, кроветворение, его эффективность и качество в пожилом и старческом возрасте не ухудшаются, сохраняется возможность репарации и эффективной регуляции при исключении патологических влияний сопутствующих заболеваний [7–9]. Очевидна необходимость дифференцированного подхода к диагностике и лечению анемии у пожилых пациентов.

Термин «анемия» (anaemia) обозначает клинико-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением количества эритроцитов и уровня Hb в единице объема крови, и не отражает конкретную нозологическую форму. Он определяет лишь патологическое состояние, диагностируемое по лабораторным критериям, и предполагает в дальнейшем диагностический поиск этиологии и патогенеза с целью назначения адекватной эффективной терапии [6, 8].

Известно, что самой распространенной анемией среди пожилых пациентов считается железодефицитная анемия (ЖДА), на долю которой приходится до 85% всех анемий. В то же время в пожилом и старческом возрасте широко представлена анемия при различных хронических заболеваниях. Следует отметить, что некоторые из них чаще встречаются в старческом возрасте, например опухоли, дивертикулез кишечника, постменопаузальный остеопороз. Другие же анемии при хроническом процессе не имеют строгой возрастной привязанности, но характеризуются рядом особенностей, типичных для гериатрической группы пациентов (инфекционно-воспалительные процессы, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта) [10–13]. Так, при ревматоидном артрите более или менее выраженное снижение Hb встречается, по разным источникам, в 63–100% случаев; при хронических диффузных заболеваниях печени – в 16,7–96%; при хронической почечной недостаточности от 30 – до 46,8% [11]. Для обозначения

данной патологии в России чаще используют термин «анемия перераспределения». В зарубежной печати пользуются термином анемии при хронических процессах (АХП) – «Anemia in chronic disorders» [7, 12]. Во избежание разночтений мы предлагаем также использовать термин АХП. У пожилых пациентов нередко ЖДА сочетается с АХП, что в клинической практике часто оценивается как анемии смешанного генеза. АХП возникает на фоне длительно текущей воспалительной реакции в организме человека. В этой связи необходимо выделить причину воспаления.

Анемия нередко является единственным проявлением основного заболевания и определяет тяжесть его течения: опухолей, заболеваний почек, хронических инфекций, неспецифических воспалительных заболеваний, в значительной степени увеличивая объем и стоимость медицинской помощи.

*Клинические проявления АХП* сходны с таковыми у пациентов с ЖДА. Пациенты жалуются на общую слабость, усталость, снижение физической работоспособности, интеллектуальных возможностей [5, 6, 11, 12]. Выявляется астения физическая и интеллектуальная. Снижение когнитивных функций на фоне анемии особенно заметны в пожилом и старческом возрасте [13–15]. Типичны так называемые общие признаки анемии, которые проявляются шумом в ушах, головокружением, одышкой, тахикардией, их обычно приписывают проявлению общего заболевания, особенно у пожилых пациентов. Действительно, крайне затруднительно выделить доли анемии и общего заболевания в данных условиях. Но в случае эффективного лечения можно наблюдать регресс этих симптомов или снижение их интенсивности.

Характерен сидеропенический синдром, обусловленный снижением уровня железа в тканях, в результате чего развивается дефицит тканевого фермента цитохромоксидазы [8, 11–14]. Сидеропенический синдром проявляется в виде сухости и бледности кожи и слизистых; ломкости волос и ногтей; ангулярного стоматита, дисфагии, глосситов, извращения вкуса и обоняния (pica chlorotika), проявляющегося чаще у женщин; нарушение глотания (симптом Россолима – Бехтерева), эзофагита и ахлоргидрии, дистрофических и атрофических процессов в желудке (гастрит А) и тонкой кишке, мышечной слабости [8, 11–14].

Типичным является снижение иммунитета (вторичный иммунодефицит) – пациенты

отмечают склонность к инфекционным и простудным заболеваниям.

Выраженность анемического синдрома зависит от скорости развития и степени тяжести анемии [13, 14]. Установление диагноза анемического синдрома у пожилых пациентов складывается из данных анамнеза, физикального исследования, клинико-лабораторных показателей и данных инструментальных методов обследования. Грамотно собранный анамнез позволяет заподозрить анемию. Физикальное обследование пациента выявляет ряд клинических признаков анемии [14].

Данные анализа периферической крови позволяют подтвердить признаки анемии. К основным диагностическим критериям анемии относят: количество эритроцитов, уровень Hb; показатель гематокрита (Ht). Важна оценка количества ретикулоцитов, опосредованно позволяющая судить об активности гемопоэза. Повторная оценка данных показателей является критерием эффективности назначенной терапии.

Важно применять системный подход и оценивать кроме показателей красной крови также количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу и величину СОЭ. Системный подход к диагностике позволяет верифицировать ряд патологий: острый лейкоз, аутоиммунную гемолитическую анемию и многие другие [13–15].

Одна из самых востребованных классификаций анемий, основанная на наиболее доступном для врача цветовом показателе, подразделяет все анемии на гипер-, нормо- и гипохромные. АХП – чаще гипохромная, но возможна и нормохромная. ЖДА всегда

присущ гипохромный характер. Для гипохромной анемии характерны изменения ряда параметров: MCV менее 80 фл; MCH менее 26 пг; MCHC менее 32 г/л RDW в пределах нормы. Наблюдается изменение формы эрц (анизо-, пойкило- и микроцитоз) [11, 14].

Патогномоничными признаками ЖДА являются уровень гипохромных эритроцитов в периферической крови (диагностически значимым при ЖДА является уровень более 10%) и содержание Hb в ретикулоците (MCH – менее 27 пг).

Важной является классификация анемий по степени тяжести проявлений, где главным критерием выступает уровень снижения Hb: легкая степень (Hb: 110–90 г/л); средняя степень (Hb: 90–70 г/л); тяжелая степень (Hb: менее 70 г/л). Тяжесть течения анемии определяет принципиальный выбор терапии и тактику лечения [11–17].

Не менее важной для диагноза является оценка содержания: белка ферритина, отражающего эндогенные запасы железа в организме, и трансферринового рецептора (Тфр), который характеризует адекватность поступления железа в клетки эритроидного ростка, а также белков-маркеров воспаления (СРБ, сиаловых кислот, фибриногена, Д-димеров) [14, 16, 17]. Именно эти показатели позволяют провести дифференциальный диагноз между ЖДА и АХП, различия между которыми приведены в таблице.

Таким образом, самыми главными отличительными особенностями АХП от ЖДА являются уровни ферритина в нормальном или повышенном значении и всегда повышенные концентрации белков – маркеров воспаления [15–17].

### Дифференциально-диагностические признаки анемий

|                                                | ЖДА                                            | АХП                                                       |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Гемограмма                                     | Картина гипохромной анемии                     | Картина гипохромной анемии, (иногда нормохромной анемии)  |
| Количество гипохромных эритроцитов             | Больше 5–10% (при выраженной анемии более 50%) | Больше 5–10% (при выраженной анемии более 50%) выше 5–10% |
| Ретикулоциты                                   | Норма (10%) или повышение                      | Норма или понижение                                       |
| Ферритин                                       | менее 65 нг/мл                                 | 65–100 нг/мл и более                                      |
| Содержание Hb в ретикулоците                   | Менее 27 пг                                    | Менее 27 пг                                               |
| Маркеры воспаления (СРБ, фибриноген, Д-димеры) | Норма                                          | Повышение                                                 |
| Концентрация Тфр                               | Увеличена                                      | Увеличена                                                 |
| Гемопоэз                                       | Железодефицитный, нормобластический            | Гипопролиферативный, гипобластический                     |

До сих пор регламентировано в нормативных документах определение таких показателей, как сывороточное железо и общая железосвязывающая способность крови (ОЖСС). Рядом авторов значимость этого показателя оценивается как малоинформативная. Сывороточное железо и связанный с ним показатель ОЖСС демонстрируют высокую изменчивость в течение суток: максимально с 7 до 10 часов утра, далее снижается и достигает минимального уровня к 21 часу. Достоверное снижение концентрации сывороточного железа может выявляться во время менструаций у женщин и при наличии в организме воспалительного процесса. Повышение концентрации сывороточного железа наблюдается на фоне приема препаратов железа и витаминотерапии [17, 18].

Определение степени насыщения трансферрина во многом зависит от концентрации железа в сыворотке крови и также вызывает сомнения в своей информативности.

Определившись с видом анемии, необходимо установить ее причину. Самой частой причиной ЖДА (до 80%) являются скрытые кровотечения из органов ЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; эрозивный гастрит; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; геморрой; опухоли толстой кишки, желудка, тонкой кишки; воспалительные заболевания толстой кишки. Реже в роли причины ЖДА выступают носовые, десневые кровотечения и гематурия [7, 19]. Не стоит забывать о довольно большой группе пациентов с нарушением всасывания железа в пищеварительной системе, представленной пациентами после гастрэктомии и еюнэктомии. В группу риска с нарушенным всасыванием попадают пациенты с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофическим гастритом, а также пациенты после любых оперативных вмешательств на органах ЖКТ даже в анамнезе. Встречается ЖДА на фоне алиментарной недостаточности железа (вегетарианство, асоциальные члены общества).

Очевидна необходимость у пациентов с ЖДА либо с подозрением на сочетанный характер анемии исследовать кал на скрытую кровь с использованием пробы Вебера (чувствительность 30–50 мл, не требует предварительной подготовки), либо Грегерсона (чувствительность 2–5 мл, требует подготовки пациента: не есть мяса и не чистить зубы три дня, препараты железа применять можно). Кроме того, обязательным является диагностический поиск источника кровотечения. Консультации специалистов

(гинеколог, уролог, нефролог, проктолог и другие) и использование инструментальных методов обследования: фиброгастродуоденоскопии и фиброколоноскопии, УЗИ органов брюшной полости и малого таза – позволяют обозначить локализацию кровотечения и оценить возможность устранения причины кровопотери [19, 20]. Показаниями для стеральной пункции является резистентность к проводимой терапии препаратами железа, наличие лейкопении и/или тромбоцитопении. В миелограмме при ЖДА выявляется нормальная клеточность, умеренная гиперплазия эритроидного ростка, нормобластический тип кроветворения с нарушением гемоглобинизации клеток эритроидного ряда (увеличение базофильных и полихроматофильных нормоцитов и снижение оксифильных форм, отмечается снижение количества сидероцитов и сидеробластов вплоть до их отсутствия, что свидетельствует об истощении запасов железа [14]. Окончательный диагноз выносят, проанализировав все составляющие: анамнез, клинические проявления заболевания, лабораторные и инструментальные данные.

АХП, как правило, отличаются упорным течением, особенно у пожилых людей, зависимостью тяжести от величины очага поражения и активности процесса воспаления.

Нередко в медицинской документации (особенно в направлениях на лечение в стационар) можно встретить термин «анемия неясного генеза», иногда – «рефрактерная анемия». Причинами являются, с одной стороны, ограниченные диагностические возможности поликлиник, с другой – недостаточная координация работы стационара и поликлиники, а также неполная информированность участковых терапевтов об особенностях этой патологии; что и послужило поводом к более глубокому рассмотрению и освещению проблемы дифференцированного подхода к диагностике и лечению наиболее часто встречающихся анемий [18, 20].

В свете современных представлений следует подчеркнуть основные моменты патогенеза развития ЖДА и АХП, которые отражает рисунок.

Известно, что железо для гемопоэза может поступать в кровь из ЖКТ: при всасывании из пищи в виде гемового и негемового железа или таблетированных железосодержащих препаратов (негемовое железо). При старении процесс всасывания неорганического железа уменьшается, что обусловлено снижением продукции хлористоводородной кислоты и атрофией слизистой оболочки желудка; всасывание гемового

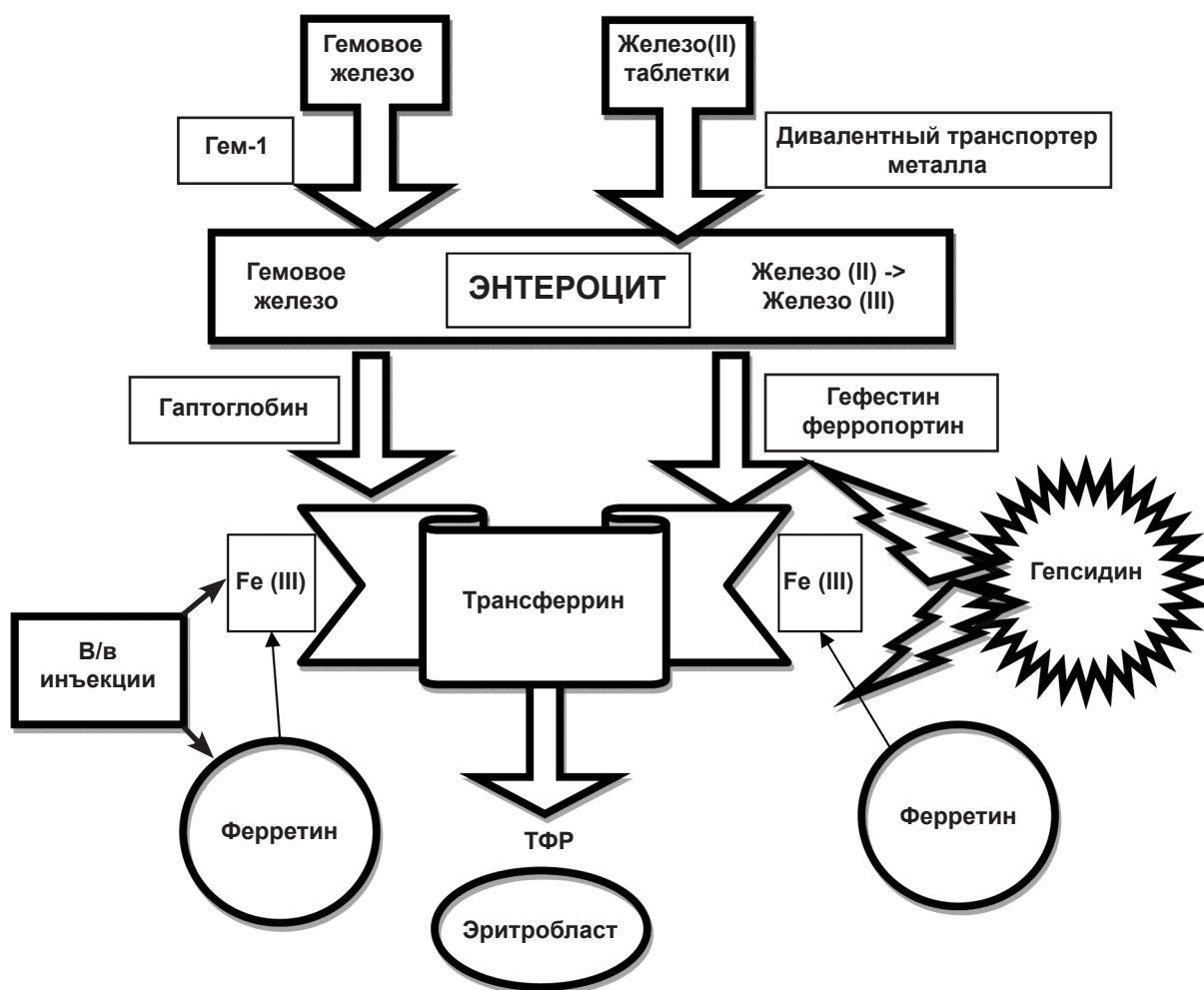
железа и растворимых солей двухвалентного железа с возрастом не изменяются [14].

Процесс превращения трехвалентного железа, содержащегося в пище, в двухвалентное железо начинается еще в желудке под воздействием соляной кислоты. Железо для нужд гемопоэза (при отсутствии других источников) может использоваться из депо организма, из клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Осуществляется перенос железа из клеток РЭС и из эритроцитов в кровь преимущественно белками ферропортином и гепестином, функции которых регулируются белком гепсидином. В настоящее время установлено, что основным биорегулятором обмена железа в организме является белок гепсидин, синтезирующийся в печени и обладающий, кроме того, антимикробными свойствами. Последний впервые выделили из мочи в 2001 г. [16, 17, 21]. При длительно текущей воспалительной реакции в организме концентрация гепсидина возрастает.

В таком виде гепсидин взаимодействует с ферропортином и гепестином, в результате чего ферропортин и гепестин не связывают железо и не переносят его через мембрану клеток РЭС и эритроцитов. В итоге железо не способно поступать в кровь. Таким образом создаются условия для развития АХП [17, 21, 22].

Попадая из ЖКТ или из клеток РЭС в кровь, железо присоединяется к белку – переносчику трансферрину. Трансферрин транспортирует железо ко всем клеткам организма, в мембранах которых присутствует белок – трансферриновый рецептор (Тфр). Больше всего Тфр сосредоточено на мембранах клеток – предшественниках эритроцитов. Тфр частично циркулирует в крови, отражая поступление железа к клеткам и являясь ранним онкомаркером [16].

Избыток железа в крови поглощается системой фагоцитирующих макрофагов, располагающихся в печени, селезенке и костном мозге, и пополняет запасы в организме [16, 17].



Метаболизм железа

Также запасы железа в организме пополняются при разрушении старых эритроцитов (срок жизни эритроцита составляет 3–4 месяца) в основном в печени и меньше – в селезенке. Железо хранится в организме в виде ферритина, представляющего собой макромолекулу, состоящую из белков сферы (апоферритин) и ядра, содержащего трехвалентное железо. Скорость синтеза ферритина регулируется внутриклеточным содержанием железа, повышаясь при нагрузке железа, а часть образованного ферритина путем активной секреции или методом обратного эндоцитоза попадает в циркуляцию, в количестве, пропорциональном запасам железа. Доказано, что при избытке железа ядро ферритина трансформируется в водонерастворимую форму, дериват ферритина, гемосидерин. Мобилизация железа на нужды организма из гемосидерина затруднена [14, 16, 17, 22].

На гемопоэз оказывает влияние эритропоэтин, синтезирующийся в юкстагломерулярном аппарате почек. Установлено, что интенсивность поступления в кровь эритропоэтина находится в обратной зависимости от уровня тканевой оксигенации и концентрации Hb. Рядом авторов отмечена зависимость между высвобождением эритропоэтина и степенью тяжести анемии [15, 20, 23].

При ЖДА недостаток железа сочетается с достаточным биосинтезом эритропоэтина, в результате чего гемопоэз ускоряет темп: созревают гипохромные и незрелые эритроциты с укороченным периодом жизни. Таким образом, формируется *неэффективный железodefицитный гемопоэз*.

Все АХП имеют общие механизмы, которые придают в значительной мере этим анемиям универсальные черты при многообразии вызывающих их причин. Для всех АХП характерна *гиперпродукция гепсидина*, поскольку они протекают на фоне длительно существующей реакции воспаления в организме. В результате продуцируется большое количество провоспалительных цитокинов, которые не только угнетают пролиферацию клеток – предшественниц гемопоэза, но снижают выработку эритропоэтина, снижают чувствительность рецепторов к эритропоэтину и укорачивают жизнь эритроцитов путем прямого воздействия, а также провоцируют прогрессирование анемии. При воспалительной реакции в организме концентрация гепсидина способна возрастать до 100 раз. В результате организм не способен усваивать железо из органов ЖКТ и использовать для гемопоэза железо из

клеток РЭС. Запасы железа в виде ферритина не расходуются. Формируется гипопролиферативный гемопоэз [16–18, 21, 22].

В зависимости от большей или меньшей активности того или иного звена гемопоэза образуются эритроциты с укороченным периодом жизни: либо гипохромные, либо нормохромные. Формируется недостаток железа для гемопоэза, несмотря на его нормальные или повышенные запасы в организме. Вышесказанное подчеркивает главную особенность АХП – неэффективность пероральной терапии железосодержащими препаратами.

Основываясь на данных особенностях патогенеза, можно оптимизировать антианемическую терапию для каждого конкретного пациента. Лечение включает в себя: устранение причины анемии и заместительную терапию. При ЖДА устранением причины фактически является избавление от источника кровопотери. Зачастую устранить причину ЖДА невозможно.

При АХП устранением причины является терапия, направленная на уменьшение воспалительного процесса в организме. Решается данный вопрос, исходя из этиопатогенеза основного заболевания, являющегося причиной воспаления. Заместительная терапия представлена пероральными или парентеральными железосодержащими препаратами. В качестве парентеральных железосодержащих препаратов принято использовать внутривенные формы. Внутримышечно вводить препараты железа не следует в связи с низкой эффективностью и возможностью развития постинъекционных осложнений: инфильтратов, абсцессов, мест гемосидероза и саркомы [14].

При ЖДА гемопоэз железodefицитный, следовательно, лечение железосодержащими препаратами будет достаточно эффективным.

При легкой степени тяжести анемии принято начинать лечение ЖДА с пероральных препаратов двухвалентного железа (сорбифер дурулес, гемофер пролангатум, неферол, тардиферон и другие). Выбирая пероральный лекарственный препарат и рассчитывая дозу для купирования анемии, необходимо учитывать, что всасывание железа увеличивается при ЖДА, но не более, чем на 30%. В норме всасывается 1,5 мг железа в сутки, при ЖДА всасывание увеличивается до 2,5 мг железа в сутки (см. рис.). Для купирования ЖДА обоснованным считается назначение 200 мг препарата двухвалентного железа между приемами пищи. Получены убедительные данные о высокой эффективности таких доз желе-

зосодержащих препаратов, принимаемых между приемами пищи [14, 17].

В период с 10 по 14 день проводят контроль эффективности терапии с оценкой ретикулоцитарного криза. Кроме того, спустя 2 недели контролируют цифры Hb и по достижении уровня 100 г/л в дальнейшем проводят терапию насыщения в дозе 100 мг в сутки двухвалентного железосодержащего препарата. Через месяц от начала терапии пациента переводят на поддерживающую дозу 30–40 мг в сутки препарата двухвалентного железа в течение 3–4 месяцев. Последнее необходимо для заполнения депо и ликвидации ЖДА при условии устранения причины. В случае невозможности устранения причины рекомендуют периодически проводить курсовую терапию препаратами железа двухвалентного. Всасывание железа у пожилых пациентов существенно не отличается от такового у молодых, что засвидетельствовано в проведенных исследованиях с использованием радиоактивного железа. Однако следует очень внимательно оценивать у пожилых пациентов состояние пищеварительной системы, и о каждом конкретном пациенте делать индивидуальные выводы после тщательного обследования.

Что касается выбора препаратов, необходимо помнить, что, назначая препараты железа ионного двухвалентного, необходимо разъяснять больному особенности приема препарата в зависимости от приема пищи. Компоненты пищи связываются с железом, снижая его биодоступность. Кроме того, для преодоления апикальной мембраны эритроцита железо двухвалентное ионное связывается с дивалентным транспортером металлов, при этом конкурируя с ионами других металлов (это учитывают при назначении витаминных комплексов). Комплаентность пациентов к препаратам железа трехвалентного неионного (ферлаттум, мальтофер) значительно выше, так как их назначают вне связи с едой, поскольку они проникают в эритроцит методом активной диффузии и лучше переносятся. Однако эти препараты большинство авторов относят к препаратам второй линии по причине их более высокой стоимости.

Железосодержащие внутривенные препараты назначают пациентам в следующих случаях:

- тяжелая степень ЖДА (Hb менее 70 г/л);
- непереносимость пероральных средств (30–40% пациентов);
- нарушение всасывания железа;
- необходимость быстрого восполнения запасов железа при кровопотери [24, 25].

В качестве внутривенных препаратов железа в современной России доступны препараты железа трехвалентного: низкомолекулярный декстран железа (космофер) и сахарат железа (венофер), а также его дженерики [25–27]. По нашему мнению, для лечения ЖДА в рамках вышеперечисленных показаний целесообразнее остановить свой выбор на космофере. Данный препарат можно вводить полученной после расчета общей дозой в виде одной внутривенной инфузии, что позволит сэкономить усилия среднего медперсонала, расходные материалы и существенно снизить сроки пребывания в стационаре. Таким образом, экономически более обосновано использование космофера у пациентов с истинной ЖДА [25–29]. Необходимую общую дозу любого железосодержащего препарата, рекомендованного к внутривенному введению, рассчитывают по формуле Ганзони, где (целевой Hb – Hb пациента) × масса тела × 0,24 + 500 мг. 500 мг препарата необходимы для заполнения депо. Коэффициент 0,24 получается при расчете перехода от граммов к миллиграммам: объем крови составляет примерно 7% от массы тела, содержание железа в Hb – 0,34%.  $0,24 = 0,0034 \times 0,07 \times 1000$ . Используют и другие формулы, например  $0,136 \text{ (мг/кг)} \times \text{массу тела (кг)} \times \text{исходный Hb (г/дл)} / 14,8\text{--}100$  [28]. Доказано, что такая расчетная доза препарата железа, введенная внутривенно, обеспечит поддержание цифр целевого Hb на срок до 6 месяцев без использования поддерживающей терапии. Положительную динамику в виде увеличения цифр Hb можно наблюдать к 3 дню. Уровень ферритина будет максимальным на 7–9 день. Процесс гемопоэза длится 6–8 недель до достижения целевых значений Hb [28, 29] (см. рис.).

При лечении пациентов с АХП необходимо помнить следующее (см. рис.):

- гемопоэз у данных больных гипопролиферативный по причине воспаления;
- препараты железа назначают на 4–5 день после подавления острой фазы воспаления противовоспалительными препаратами (антибиотиками, НПВП, кортикостероидами и др.);
- начинать терапию необходимо с внутривенных препаратов железа, поскольку гепсидин в высоких концентрациях блокирует всасывание железа в ЖКТ, а пероральные препараты железа неэффективны у данных пациентов [20, 21, 23, 30];
- при изначально низком содержании ретикулоцитов (менее 1%), опосредованно свидетельствующем об угнетении эритроидного

ростка, рекомендуется назначение после восполнения железодефицита препаратов эритропоэтина [30, 31].

При АХП общая доза железосодержащих внутривенных препаратов рассчитывается также по формуле Ганзони. Но, по всей видимости, нет смысла включать в расчет дозу для заполнения депо – 500 мг. У данных пациентов уровень ферритина может быть нормальным или даже высоким, но затруднено использование запасов железа для нужд гемопоэза. Поэтому имеет смысл общую дозу препарата (космофер, венофер) назначать внутривенно капельно в виде дробных доз по 100–200 мг на 100 мл физиологического раствора не чаще 2 раза в неделю. При таком введении к свободному белку трансферрину может присоединиться почти все введенное внутривенно железо. Трансферрин транспортирует его в костный мозг, где оно включается в процесс кроветворения. Если же вводить больному общую дозу космофера одной инфузией, то согласно механизму действия, препарат восполнит запасы железа в организме, кумулируясь в клетках РЭС, но при этом уровень Нб повысится незначительно [26–29].

Вышесказанное демонстрирует принципиально разные подходы к лечению двух наиболее распространенных видов анемий: ЖДА и АХП, основанных на особенностях их патогенеза. Кроме того, очевидна необходимость более широкого назначения препаратов железа внутривенно. Внутривенные препараты железа безопасны и высокоэффективны. Их предпочтительно назначать при АХП и тяжелой степени ЖДА [26–29, 31].

Вопросы первичной и вторичной профилактики имеют особое значение при ЖДА и АХП. Решение этих вопросов начинается с диетотерапии с включением продуктов с наиболее высоким содержанием железа. Наиболее предпочтительными являются продукты, содержащие гемовое железо: печень свиная – 12 мг железа на 100 г, печень говяжья – 9 мг железа на 100 г, мясо – 4 мг железа на 100 г. Гемовое железо легко проникает в эритроцит из просвета ЖКТ и также легко проникает в кровь через базолатеральную мембрану эритроцита, так как его транспортирует белок гаптоглобин, концентрация которого не зависит от концентрации гепсидина. Стоит рекомендовать и продукты растительного происхождения с высоким содержанием железа: фасоль, соя, какао-порошок с содержанием 12 мг железа на 100 г; крупа гречневая – 8 мг железа на 100 г [6, 14, 16].

Необходимо помнить, что усвоение гемового железа (мясо, печень) не зависит от концентрации гепсидина и в любом случае будет использовано для нужд гемопоэза. Важно акцентировать внимание пациентов даже с решенной на данный момент проблемой АХП, но нуждающихся в профилактике, на необходимости потребления продуктов животного происхождения, богатых железом [16, 17, 32].

У больных с различными видами анемий приходится решать *вопросы медико-социальной экспертизы*, в том числе временной утраты трудоспособности, сроки которой варьируют в зависимости от степени тяжести анемии – от 10 до 35 дней. Противопоказанные виды и условия труда: больным с анемиями противопоказан тяжелый физический труд, работа, связанная с нервно-психическим перенапряжением, инсоляцией, воздействием различных источников излучения, гематологических ядов, общей и местной вибрацией, пребыванием на высоте, обслуживанием движущихся механизмов.

Показаниями для направления в бюро медико-социальной экспертизы является средняя степень тяжести анемии у больных, работающих в противопоказанных условиях и видах труда при невозможности их рационального трудоустройства и при частых обострениях, выраженных осложнениях и неэффективности терапии (у пациентов с АХП на фоне неопластического процесса вопросы экспертизы решаются по основному заболеванию).

Вопросы вторичной профилактики являются важнейшим инструментом и находят отражение в индивидуальной программе реабилитации, разрабатываемой врачами-экспертами, предусматривающей своевременное выявление дефицита железа и анемии, адекватное лечение, диспансерное наблюдение, проведение курсов поддерживающей ферротерапии, устранение факторов риска болезни, профессиональную ориентацию с учетом имеющейся патологии, рациональное трудоустройство в условиях, исключающих прогрессирование заболевания [32].

Таким образом, дифференцированный подход к лечению анемий, их активная профилактика позволит врачу не только справиться с проблемой ЖДА или АХП, улучшить качество жизни пожилого пациента, добиться более выраженного ответа на базисную терапию основного заболевания, но и увеличить продолжительность его жизни.

# Литература

1. *Анемия* – скрытая эпидемия / Под ред. В.М. Чернова. – М. : МегаПро, 2004. – 76 с.
2. *Задачи* по достижению здоровья для всех // Материалы ВОЗ : сб. – Копенгаген – 2000. – С. 238.
3. *Ania, B.J.* Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population / B.J. Ania [et. al.] // Am. Geriatr. Soc. – 1997. – № 45. – P. 825–831.
4. *Fonarow, G.* Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure / G. Fonarow [et. al.] // J. Am. Coll. Cardiol., – 2002. – № 39. – P. 184–190.
5. *Carmel, R.* Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues / R. Carmel // Blood Rev. – 2001. – № 15. – P. 9–18.
6. *Журавская, И.М.* Анемия у пожилых / И.М. Журавская [и др.] // Росс. семейный врач. – 2011. – № 4. – С. 29–39.
7. *Сергеева, В.В.* Современные подходы к диагностике и лечению наиболее распространенных видов анемий у пожилых пациентов / В.В. Сергеева [и др.] // Сб. науч. трудов «Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда и их потомков». – СПб. : РГПУ им. А.И. Герцена, 2011. – С. 358–370.
8. *Погорелов, В.М.* Лабораторно-клиническая диагностика анемий / В.М. Погорелов [и др.]. – М. : МИА, 2004. – 173 с.
9. *Козинец, Г.И.* Консерватизм – стабильность кроветворения / Г.И. Козинец, В.М. Погорелов // Клинич. лабораторная диагностика. – 1998. – № 12. – С. 21–32.
10. *Железодефицитная анемия* в практике терапевта : учебно-метод. пособ. для врачей-интернов / под ред. В.В. Сергеевой [и др.]. – СПб. : СПб ИУВЭК ФМБА России, 2011. – 32 с.
11. *Богданова, О.М.* Клинико-гематологическая характеристика гипохромных анемий у лиц пожилого и старческого возраста / О.М. Богданова : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – 2003. – 19 с.
12. *Joosten, E.* / E. Joosten // Gerontology. – 1992. – № 38 (1). – P. 111–117.
13. *Lipscytz, D.A.* / D.A. Lipscytz // J Amer. Geriatr. Soc. – 1990. – № 38 (11). – P. 1258–1265.
14. *Богданов, А.Н.* Железодефицитная анемия в клинической практике / А.Н. Богданов, В.И. Мазуров // Вестник СПб МАПО. – 2009. – № 3. – С. 71–75.
15. *Argyniadon, S.* What extent anemia coexists with cognitive impairment in elderly: a gross-sectional study in Greece / S. Argyniadon [et. al.] // BMC Fam. Pract. – 2001. – № 2. – P. 5–10.
16. *Ермоленко, В.М.* Космофер – эффективный и безопасный препарат для восполнения железодефицита у больных с хронической почечной недостаточностью / В.М. Ермоленко // М., 2009. – 28 с.
17. *Репина, М.А.* Анемический синдром у беременных. Вопросы патогенеза, диагноза и лечения / М.А. Репина, С.А. Бобров // Журнал акушер. и жен. болезн. – 2010. – № 2. – С. 3–11.
18. *Huch, R.* Anemia in pregnancy and the puerperium 2nd ed. / R. Huch, C. Breymann // Bremen Uni-Med. – 2006. – 68 p.
19. *Демидова, А.В.* Анемии / А. В. Демидова. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 64 с.
20. *Glaspy, J.* Erythropoietins in the cancer patient / J. Glaspy // Annu Rev. Med. – 2009. – № 60 – P. 181–192.
21. *Ganz, T.* Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / T. Ganz // Blood. – 2003. – № 102 – P. 783–788.
22. *Andrews, N.C.* Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link / N.C. Andrews // J Clin invest. – 2004. – № 113 – P. 1251–1253.
23. *Fleming, M.* Microcytic anemia mice have a mutation in Nramp 2, candidate iron transporter gene / M. Fleming [et. al.] // Nat. Genet. – 1997. – № 16. – P. 383–386.
24. *Patruta, S.* Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency / S. Patruta [et. al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 1998. – № 9. – P. 655–663.
25. *Auerbach, M.* Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran / M. Auerbach [et. al.] // J Lab. Clin. Med. – 1988. – № 111. – P. 566–70.
26. *Vikrant, S.* Optimum dosage regimen for iron sucrose / S. Vikrant // Kidney Int. – 2007. – P. 72–225
27. *Critchley, J.* Adverse events associated with intravenous iron infusion (low molecular weight iron dextran and iron sucrose) / J. Critchley, Y. Dundar // A systematic review. Transfusion Altern. Transfusion Med. – 2007. – № 9. – P. 8–36.
28. *Auerbach, M.* Clinical update: intravenous iron for anemia / M. Auerbach [et. al.] // Lancet. – 2007. – № 369. – P. 1502–1504.

29. *Case, G.* Maintaining iron balance with total-dose infusion of iron dextran / G. Case // ANNA J. – 1998. – № 25. – P. 65–68.

30. *Auerbach, M.* Value of methylprednisolone in prevention of the arthralgia-myalgia syndrome associated with the total dose infusion of iron dextran: a double blind randomized trial / M. Auerbach [et. al.] // J Lab. Clin. Med. – 1998. – № 131. – P. 257–260.

31. *Chandler, G.* Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose / G. Chandler [et. al.] // Am J Kid Dis. – 2001. – № 38. – P. 988–991.

32. *Горыня, Л.А.* Применение препарата космофер для лечения анемии у пожилых пациентов / Л.А. Горыня, В.В. Сергеева, Ю.Е. Зайцев // Материалы XVI Российского национального конгресса «Человек и его здоровье» // Профилактическая и клиническая медицина. – С. 90–91, приложение.

---

*Горыня Л.А.*

*Тел: 8 -911- 000-02-44 и 8-921-860-56-88*

*e-mail: gorynya@mail.ru*