

Нюансы диагностики и лечения железодефицитной анемии

С.И.Сарсания, А.Л.Тихомиров,
Е.В.Ночевкин, К.С.Тускаев
Московский государственный
медико-стоматологический университет

Железодефицитная анемия является самой распространенной патологией в мире. В обзоре представлены современные данные по диагностике и ее лечению, приводятся данные по эффективности и безопасности применения парентеральных препаратов железа.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, диагностика, лечение, парентеральные препараты железа.

Nuances of diagnosis and treatment of asiderotic anemia

S.I.Sarsaniya, A.L.Tihomirov, E.V.Nochevkin,
K.S.Tuskaev
Moscow State Medico-Stomatological
University, Moscow

Asiderotic anemia is a mostly spread pathology in the world. In this review current data regarding to diagnosis and treatment as well as efficacy and safety of parenteral iron containing drugs are presented.

Key words: asiderotic anemia, diagnosis, treatment, parenteral iron containing drugs.

На современном этапе железодефицитные состояния и железодефицитная анемия (ЖДА) продолжают оставаться актуальной, общенациональной проблемой систем здравоохранения различных стран. ВОЗ и UNISEF вновь обратили внимание на жизненно важную необходимость принятия мер для борьбы с анемией, подчеркнув особое значение распознавания ее этиологии для разработки программы эффективного контроля анемии (Совместное заявление ВОЗ и UNISEF).

С точки зрения значимости для общественного здравоохранения распространенность ЖДА в популяции, по мнению экспертов ВОЗ, может быть: «слабой» – незначительной – от 5 до 19,9%, умеренной – от 20 до 39,9% и значительной – 40% и более (World Health Organization, пересмотр рекомендаций 2011).

При этом экспертами ВОЗ отмечено, что при распространенности анемии более 40% проблема пере-

стает быть чисто медицинской и требует принятия мер на государственном уровне.

По сообщениям ВОЗ, на период до 2005 г. во всем мире анемии было подвержены 1,62 млрд человек (95% CI: 1,50–1,74 млрд), что соответствует 24,8% населения (таблица). Наибольшая распространенность отмечается у детей дошкольного возраста (47,4%, 95% CI: 45,7–49,1), и наименьшая распространенность анемии отмечается у лиц мужского пола (12,7%, 95% CI: 8,6–16,9%). Группа населения с наибольшим количеством лиц, подверженных анемии, является группа небеременных женщин (468,4 млн, 95% CI: 446,2–490,6).

По сообщениям на период 2008 г., анемии выявлены у 1 987 300 000 жителей планеты (WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008). При этом распространенность анемии как симптома другого заболевания гораздо выше (Л.Б.Лазебник). По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных в разных странах колеблется от 21 до 89% при диагностике по уровню гемоглобина и от 49 до 99% – по уровню сывороточного железа. По данным МЗ и СР РФ (2005 г.), на долю ЖДА приходится 41,7% от общего числа беременных. Исследования Института терапии РАМН выявили ЖДА у 30% детей и у каждой третьей женщины в возрасте старше 25 лет. Среди студентов высших учебных заведений г. Москвы (РФ) ЖДА встречалась у 10,6% девушек и 3,06% юношей (2008 г.) По данным работников военкоматов, анемия в той или иной степени сегодня встречается у каждого третьего призывника.

В последних рекомендациях ВОЗ отмечено, что распространенность анемии возможна недооценена, если отчет о наличии анемии основывается только на данных лабораторных показателей (Hb). Известно, что проживание выше уровня моря и курение увеличивают концентрацию гемоглобина. Следовательно, распространенность анемии может недооцениваться у лиц, проживающих на больших высотах и среди курильщиков, если применяются стандартные предельные значения для анемии. Помимо проживания выше уровня моря и курения, были отмечены небольшие различия в распределении значений гемоглобина среди различных этнических групп.

Также отмечено, что методы измерения гемоглобина и способ взятия крови для анализа (капиллярная или венозная кровь) могут влиять на измеренную концентрацию гемоглобина. Некоторые исследования свидетельствуют, что значения гемоглобина, измеренные из проб капиллярной крови, выше, чем измеренные из проб венозной крови, что может привести к ложноположительным результатам (WHO, 2011).

В то же время, пилотные исследования продемонстрировали важное значение определения гемоглобина в ходе профилактического диспансерного обследования для раннего выявления заболеваний, которые протекают латентно, без клинических симптомов,стораживающих врача и больного.

Так, в проведенном пилотном исследовании в ходе целевой диспансеризации (И.В.Лазебник, Москва, 2006 г.) был изучен уровень гемоглобина у 1254 пациентов (376 мужчин и 878 женщин). У 127 пациентов (10,2%) выявлена анемия, ранее не диагностированная.

Сведения об авторе:

Сарсания Светлана Иноровна – к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии лечебного ф-та МГМСУ

Тихомиров Александр Леонидович – проф., д.м.н., МГМСУ

Ночевкин Е.В. – врач-кардиолог, МГМСУ

Тускаев К.С. – к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии лечебного ф-та МГМСУ

Распространенность анемии в мире				
Группа населения	Распространенность анемии		Группа населения, подверженная анемии	
	%	95% доверительный интервал (CI)	в млн	95% CI
Дети школьного возраста	25,4	19,9–30,9	305	238–371
Беременные	41,8	39,9–43,8	56	54–59
Небеременные	30,2	28,7–31,6	468	446–491
Лица мужского пола	12,7	8,6–16,9	260	175–345
Пожилые	23,9	18,3–29,4	164	126–202
Все население	24,8	22,9–26,7	1620	1500–1740

При дальнейшем обследовании установлено, что у 43 женщин снижение уровня гемоглобина было связано с миомой матки, при этом 37-ми из них диагноз миома матки был установлен впервые. У 11 женщин причиной анемии был эндометриоз, до проведения диспансеризации у 8 женщин данный диагноз не был установлен. У 31 пациента после обнаружения снижения гемоглобина были выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта: атрофический гастрит – 11 человек, эрозивный гастрит – 6, язва 12-перстной кишки – 5, геморрой – 9. Причиной анемии у 14 больных была мочекаменная болезнь, при этом у 12 пациентов ранее этот диагноз не выставлялся. У 5 больных со сниженным гемоглобином в ходе обследования выявлены онкологические заболевания: у 2 женщин впервые диагностированы опухоли молочных желез, у 1 женщины опухоль правого легкого, у 2 пациентов диагностирован рецидив опухоли: желудка и яичника. 26 женщин, прошедших диспансерное обследование, были беременны, у 22 из них обнаружено снижение гемоглобина, связанное с беременностью.

В настоящее время нет рекомендаций ВОЗ в отношении использования различных предельных значений гемоглобина для анемии по триместрам, однако признано, что в течение 2-го триместра концентрации гемоглобина уменьшаются приблизительно на 5 г/л. Анемия, изменяя гомеостаз материнского организма вследствие обменных, волевических, гормональных, иммунологических и других нарушений, способствует развитию акушерских осложнений (Шехтман М.М., 2000; Bondevik G.T., Eskeland B., 2000; Давыдова Б.Г., 2000; Линева О.И., Гильмиярова Ф.Н., 2001).

В соответствии с предложенной В.А.Бурлевым и др. (2006 г.) классификацией, различают три стадии дефицита железа: предлатентный, латентный и манифестный.

Предлатентный дефицит железа – характеризуется снижением запасов микроэлемента, но без уменьшения расходования железа на эритропоэз. Латентный дефицит железа – полное истощение запасов микроэлемента в депо, однако признаков развития анемии еще нет. Манифестный дефицит железа или железodefицитная анемия возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляется симптомами анемии и гипосидероза.

Обмен железа

Железо – жизненно важный для человека элемент, представлен в различных молекулярных системах: от маленьких комплексов в растворе до макромолекулярных белков в мембране клеток и органелл. Входит в состав гемоглобина, миоглобина, играет первостепенную роль во многих биохимических реакциях, принимает участие в росте клеток и пролиферации. В комплексе с порфирином, будучи включенным в структуру соответствующего белка, железо обеспечивает связывание и высвобождение кислорода, принимает участие в целом ряде важных окислительно-восстановительных процессов. Уча-

ствует в активности оксидоредукции многочисленных митохондриальных энзимов, в синтезе ДНК (в составе коэнзима редуказы рибонуклеотидов).

Железосодержащие биомолекулы выполняют следующие основные функции:

- транспорт электролитов (цитохромы, железосеропротейды);
- транспорт и депонирование кислорода (миоглобин, гемоглобин и др.);
- участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы и др.);
- транспорт и депонирование железа (трансферрин, ферритин и др.).

Запас железа или в форме ферритина (легко мобилизуемая форма резерва), или в форме гемосидерина (трудно мобилизуемая форма резерва). Плазматический транспорт включает трансферритиновое железо и составляет приблизительно 1% железа от общего объема организма.

Обеспечение функций иммунокомпетентных клеток

Также были открыты два основных регулятора гомеостаза железа, – протеин HFE и гепцидин.

В работах последних лет, некоторыми исследователями доказана роль гепцидина в контроле энтеропитарного, плацентарного и макрофагального метаболизма железа. Регуляция обмена железа связана с печенью и ее эндокринной функцией. Главным регулятором метаболизма железа в организме служит гормон гепатоцитов гепцидин. Гепцидин синтезируется в печени, его продукция усиливается цитокинами ИЛ1, 6 и 8 при воспалении, острофазном ответе и при перегрузке железом. Гемоувелин, мембранный белок, кодируемый в первой хромосоме и являющийся корцептором фактора морфогенеза костей, стимулирует печеночную продукцию гепцидина, а его растворимые фрагменты подавляют гепцидинообразование. Мишень гепцидина – белок ферропортин, экскретирующий железо из клеток, которые его накапливают. Ферропортин способствует переходу железа из энтероцитов в кровь. Гепцидин подавляет его экспрессию. Также гепцидин снижает экспрессию транспортера DMT1, что уменьшает всасывание железа (Т.Ганц и соав., 2002).

Механизмы регуляции продукции гепцидина

Продукция гепцидина в печени регулируется 3 главными факторами:

- запасами железа (изменения содержания в циркуляции связанного с трансферрином железа воспринимаются гепатоцитами, которые усиливают продукцию гепцидина в ответ на повышение уровня железа или снижают ее, реагируя на уменьшение количества циркулирующего железа);
- эритропоэтической активностью (выделяются факторы, которые угнетают синтез гепцидина, что ведет к увеличению количества доступного для эритрона железа);

- воспалением (воспалительные стимулы через повышение уровня ИЛ6 запускают продукцию гепсидина. Регуляция гепсидина обеспечивает необходимую степень проявления его основных биологических эффектов, к которым относятся угнетение всасывания в кишечнике и мобилизации из депо железа и увеличение его депонирования в макрофагах).

Первые 2 механизма непосредственно связаны с главной функцией гепсидина – регуляцией обмена железа. Информация об объеме депо железа постоянно передается гепатоцитам через гипотетический «регулятор резерва», который улавливает колебания запасов железа. Роль такого регулятора может играть концентрация комплекса железа с трансферрином. На поверхности гепатоцитов этот комплекс взаимодействует с трансферриновыми рецепторами 1 типа (ТРФ1). При этом рецепторы трансферрина 2 типа (ТРФ2) образуют комплекс с белком. Ранее было доказано, что гепсидин присутствует в сыворотке крови и моче человека, однако, по данным группы исследователей под руководством профессора Джаянта Арнольда (Великобритания, май 2010), гепсидин можно обнаружить в различных биологических жидкостях (слюна, желчь, перитонеальная, плевральная жидкость). Эти данные могут быть важны для понимания этиопатогенеза анемии при хронических заболеваниях.

Мембранный протеин HFE (ранее называемый HLA-A) регулирует эндоцитоз рецептора трансферрина в клетку. Повреждение структуры протеина HFE может привести к неконтролируемому ускорению захвата железа в клетку и, таким образом, к гемохроматозу. Увеличение концентрации железа в организме наблюдается относительно редко, в ре-

зультате чего клетками печени, кишечника и макрофагами синтезируется атипичский белок HFE, усиливающий всасывание железа в желудочно-кишечном тракте и активно связывающий циркулирующее в крови железо с образованием нерастворимых комплексов. Они накапливаются во многих тканях организма (сердце, печень, поджелудочной железе, почках, коже и др.), необратимо нарушая их структуру и функцию. Постепенно у больных развиваются тяжелый сахарный диабет, сердечная и печеночная недостаточность, приводящие к смерти через 4–6 лет, если не будет начато своевременное лечение.

В норме процессы обмена железа в организме строго регулируются, поэтому их нарушение сопровождается либо его дефицитом, либо его избытком. Естественно, в организме есть приспособительные механизмы для предотвращения ферродефицита, в частности, повышение всасываемости железа в тонкой кишке, однако если не устранить причину ферродефицита, происходит «срыв» адаптационных механизмов.

У женщин суточная потребность в железе составляет 1,5–1,7 мг, при обильных менструальных кровотечениях она возрастает до 2,5–3 мг. Значительно увеличивается суточная потребность в железе в период беременности и нормально протекающих родов (в 2 раза), лактации (в 10 раз). При потерях крови с выведением из организма более 2 мг железа в сутки развивается дефицит железа. Для естественного восстановления запаса железа в организме после родов потребуется 4–5 лет, а после обильной менструации – до полугода. Поэтому восполнять «утраченное» железо при помощи диеты – нерацionalmente, а порой и опасно.

Венофер®

железа сахарат

ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД САХАРОЗНЫЙ КОМПЛЕКС

Внесен в список ЖВНЛП

**Безопасность
превыше всего**



Оригинальный препарат
Не содержит декстран
Высокий профиль
безопасности*
Быстрое восполнение
дефицита железа

*Geisser, P., Baer, M. and Schaub, E. (1992) Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. Drug research, Vol. 42: 1439–1452.

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. удостоверение № П N014041/02
ООО «Никомед Дистрибушн Сентра»: 119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 55 11, факс: +7 (495) 502 16 25

Сокращенная информация по назначению
Показания к применению: при необходимости быстрого восполнения железа, у больных, которые не переносят пероральные препараты железа или не обладают режимом лечения; при наличии активных воспалительных заболеваний кишечника, когда пероральные препараты железа неэффективны.
Противопоказания: анемия не связана с дефицитом железа; имеются признаки перегрузки железом или нарушение процесса его утилизации; имеется повышенная чувствительность к препарату Венофер® или его компонентам; I триместр беременности.
Побочные эффекты: все нежелательные явления наблюдались очень редко (частота возникновения меньше 0,01% и больше или равна 0,001%). Наиболее часто встречаемые: головокружение, сердцебиение и сыпь.
Способы применения и дозы: Венофер® вводится только внутривенно – медленно струйно или капельно, а также в венозный участок диализной системы и не предназначен для внутримышечного введения. Недопустимо одномоментное введение полной терапевтической дозы препарата. Перед введением первой терапевтической дозы необходимо назначить тест-дозу.
С осторожностью: больным бронхиальной астмой, экземой, поливалентной аллергией, аллергическими реакциями на иные парентеральные препараты железа и лицам, имеющим низкую железо-связывающую способность сыворотки или/или дефицит фолиевой кислоты. Также осторожность требуется при введении препаратов железа пациентам с почечной недостаточностью, с острыми или хроническими инфекционными заболеваниями и лицам, у которых повышены показатели ферритина сыворотки крови в связи с тем, что парентерально вводимое железо может оказывать неблагоприятное действие при наличии бактериальной или вирусной инфекции. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Дата выпуска рекламы: декабрь 2011.

БЕЗ ДЕКСТРАНА



Nycomed: a Takeda Company

Vifor
International

У беременных значительная часть усвоенного железа поступает в плаценту, костный мозг, печень. В первом триместре беременности и частично во втором происходит увеличение запасов железа, об этом свидетельствуют показатели гемоглобина: 120–135 г/л. Со второй половины беременности, особенно в третьем триместре и послеродовом периоде, содержание резервного железа снижается. Соответственно ниже и показатели гемоглобина – от 118 до 122 г/л. Даже при физиологическом течении беременности и отсутствии признаков ЖДА концентрации сывороточного железа достоверно снижается.

Основным источником железа для человека являются пищевые продукты животного происхождения (мясо, свиная печень, почки, сердце, желток), которые содержат железо в наиболее усвояемой форме (в составе гемма). Количество железа в пище при полноценном и разнообразном питании составляет 10–15 мг Fe/сут, из которых только 10–15% усваивается организмом. Усвоение железа из продуктов снижается после их тепловой обработки, при замораживании, длительном хранении. При анемии усвоение железа увеличивается до 30%.

Железо абсорбируется преимущественно в двенадцатиперстной и проксимальных отделах тощей кишки. В физиологических условиях всасывание железа в кишечнике состоит из последовательных стадий: захват щеточной каймой клеток слизистой оболочки, мембранный транспорт, внутриклеточный перенос и образование запасов в клетке, освобождение из клетки в кровоток (Strai S.K.S., Bomford A., McArdle H.I., 2002 г.). В кишечнике взрослого человека всасывается примерно 1–2 мг железа в сутки. Энтероциты ворсинки двенадцатиперстной кишки и проксимальной части jejunum ответственны почти за полную абсорбцию геминического и негеминического железа. Эти энтероциты являются результатом созревания и миграции мультипотентных исходных клеток, располагающиеся в дуоденальных криптах. Чтобы попасть из интестинального просвета в плазму, железо должно пересечь апикальную мембрану, сам энтероцит, а затем базолатеральную мембрану. Часть железа после поступления в энтероцит остается в нем и выводится при его отмирании и слущивании. Чем больше запасы железа в организме, тем большее его количество выводится таким путем.

Механизмы всасывания различны для двух типов всасывания железа, присутствующего в пище: негемового и гемового. Легче абсорбируется железо в составе гемма, нежели вне него. Гемовое железо всасывается как железопорфириновый комплекс с помощью специальных рецепторов, не подвержено влиянию различных факторов в просвете кишечника. Негемовое железо всасывается как разновидность железа поступающего из солей железа. Абсорбция негемового железа определяется диетой и особенностями желудочно-кишечной секреции. Всасывается в виде железа, образующегося из комплексов Fe (III). Находится под влиянием обмена таких железосвязывающих белков, как трансферрин, муцины, интегрины и мобиферрины. В индустриально развитых странах среднее содержание негемового железа в пище значительно выше, чем в развивающихся, и составляет 10–14 мг. Однако, по мнению ряда зарубежных авторов, даже в развитых странах женщины, придерживаясь модных диет, испытывают недостаток железа в пище (Heath A.L., Fairweather-Tait S.J., 2002 г.).

Абсорбцию железа тормозят: танины, содержащиеся в чае, карбонаты, оксалаты, фосфаты, эти-

лендиаминтетрауксусная кислота, используемая в качестве консерванта, молоко, растительные волокна, отруби, антацидные препараты, тетрациклины. Аскорбиновая, лимонная, янтарная кислоты, фруктоза, цистеин, сорбит, никотинамид усиливают всасывание железа. Геминные формы железа мало подвержены влиянию пищевых и секреторных факторов. Степень абсорбции железа зависит как от его количества в потребляемой пище, так и от биодоступности.

Обмен железа между тканевыми депо осуществляется специфическим переносчиком – плазматическим белком трансферрином, который представляет собой J3-глобулин, синтезируемый в печени. Трансферрин, содержащий железо, связывается с поверхностными рецепторами эритрокарицитов, после чего начинается эндоцитоз: железо остается связанным с митохондриями клеток, а трансферрин без железа как апотрансферрин возвращается в сосудистое русло. Лишь одна треть трансферрина насыщена железом, остальное хранится в виде апотрансферрина.

При повышенной потребности в железе, цикл рецептора трансферрина ускоряется и все больше рецепторов располагается на поверхности клетки. При этом внешняя (внеклеточная) часть рецептора все чаще подвергается атаке экстрацеллюлярных протеаз.

В результате воздействия протеаз от рецептора отделяется и попадает в кровь довольно стабильный фрагмент – пептид с молекулярным весом 95 кД, называемый «растворимым» рецептором трансферрина (soluble transferring receptor – sTfR), концентрацию которого в сыворотке крови можно определить при помощи иммунологических методов. Уровень sTfR в крови отражает активность цикла рецептора трансферрина. Считается, что, связывая железо, трансферрин одновременно предохраняет ткани от действия активных радикалов кислорода, а также тормозит рост микробов, нуждающихся в железе. В норме концентрация трансферрина в плазме составляет 250 мг/дл, что позволяет плазме связывать 250–400 мкг железа на 100 мл плазмы. Это так называемая общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС). В норме трансферрин насыщен железом на 20–45%. Насыщение менее чем на 20% расценивается как недостаточно активный кругооборот железа, т.е. наступает железодефицитный эритропоэз. Перенос железа через плаценту является активным процессом, т.к. трансферрин не проникает через плацентарный барьер и идет только от матери к плоду, создавая повышенный, по сравнению с матерью, уровень сывороточного железа. Не соединившееся с трансферрином железо поступает в костный мозг (где включается в гем нормобластов), клетки печени (запасы ферритина) и другие клетки, где в составе более 70 железосодержащих ферментов участвует в различных физиологических процессах. Чем выше насыщение трансферрина железом, тем выше утилизация железа тканями.

Баланс железа в организме регулируется также взаимодействием между гепсидином и рецепторами транспортировки железа ферропортинами. Гепсидин связывается с ферропортином, что приводит к снижению поступления железа из клеток. Чрезмерное количество гепсидина в организме может привести к развитию анемии. В то же время недостаток данного гормона приводит к избыточному накоплению железа в органах и тканях, что может их повредить.

В молекуле ферритина железо локализуется внутри протеиновой оболочки (апоферритин), которая

может поглощать Fe^{2+} и окислять его до Fe^{3+} . Синтез апоферритина стимулируется железом. В норме концентрация ферритина в сыворотке тесно коррелирует с его запасами в депо, при этом концентрация ферритина, равная 1 мкг/л, соответствует 10 мкг железа в депо. Уровень сывороточного ферритина зависит не только от количества железа в тканях депо, но и от скорости высвобождения ферритина из тканей. Гемосидерин представляет собой деградированную форму ферритина, в которой молекула теряет часть протеиновой оболочки и денатурируется. Большая часть депонированного железа находится в виде ферритина, однако по мере увеличения количества железа увеличивается и его часть, существующая в виде гемосидерина. Ферритин накапливается в макрофагах печени, селезенке, и, как показали исследования последних лет – в головном мозге. Концентрация железа в головном мозге достигает 21,3 мг на 100 мг, тогда как в печени – всего 13,4 мг на 100 мг (Воробьев П.А., 2000).

Ферритин обеспечивает легкодоступный резерв для синтеза железосодержащих соединений и представляет железо в растворимой, неионной, нетоксичной форме. Запасы железа расходуются и возвращаются медленно и поэтому недоступны для экстренного синтеза гемоглобина при компенсации последствий острого кровотечения или других видов кровопотери (Worwood, 1982).

У плода запасы железа создаются матерью: во время беременности она передает через плаценту будущему ребенку около 300 мг железа. Наиболее активно процесс передачи железа происходит на 28–32-й неделе беременности и нарастает параллельно увеличению массы плода: примерно 22 мг железа в неделю. Часть железа накапливается в запасах плаценты в виде плацентарного ферритина и при снижении запасов железа у матери начинает высвобождаться из плацентарных запасов, обеспечивая растущие потребности плода в железе. Насыщение плода железом может быть снижено при фетоплацентарной недостаточности, при патологическом течении беременности, многоплодной беременности. После рождения ребенок получает железо с грудным молоком. Если у кормящей матери в период беременности имелся некомпенсированный дефицит железа, то и в молоке будет отмечаться недостаточная его концентрация. Вместе с тем, растущий ребенок потребляет большое количество железа, истощая даже в норме его запасы в собственном депо.

Физиологические потери железа с мочой, потом, калом, волосами, ногтями, независящие от пола составляют 1–2 мг/сут, у менструирующих женщин – 2–3 мг/сут. Средняя менструальная кровопотеря составляет около 50 мл (25 мг железа), Однако при обильной менструации женщина за несколько дней может потерять от 50–150 мг железа, а при наличии таких заболеваний как миома матки, эндометриоз, потеря может доходить до 500 мг.

При кормлении грудью большое количество железа теряется с молоком. Суммарная потеря железа, связанная с нормально протекающей беременностью, родами и лактацией, составляет около 1400 мг, и для ее восполнения требуется 2–3 года.

Таким образом, потребность в железе существенно варьирует в зависимости от пола, возраста, физиологического состояния и других факторов.

Классификация анемий

В настоящее время общепринятой классификации анемий нет. К этому вопросу подходят с различных позиций.

Клинико-патогенетическая классификация анемий (D.Natan; F.Oski, 2003 г.)

- I. Анемии, обусловленные острой кровопотерей.
- II. Анемии, возникающие в результате дефицитного эритропоэза.
 1. За счет нарушенного созревания (микроцитарные):
 - железodefицитные;
 - нарушение транспорта железа;
 - нарушение утилизации железа;
 - нарушение реутилизации железа.
 2. За счет нарушения дифференцировки эритроцитов:
 - А/гипопластическая анемия (врожденная, приобретенная);
 - дизэритропоэтические анемии.
 3. За счет нарушения пролиферации клеток-предшественниц эритропоэза (макроцитарные):
 - V_{12} -дефицитные;
 - фолиево-дефицитные.
- III. Анемии, возникающие в следствие повышенной деструкции эритроцитов.
 1. Приобретенный гемолиз (неэритроцитарные причины):
 - аутоиммунный;
 - неиммунный (яды, медикаменты, и др.)
 - травматический (искусственные клапаны, гемодиализ);
 - клональный (ПНГ).
 2. Гемолиз, обусловленный аномалиями эритроцитов:
 - мембранопатии;
 - ферментопатии;
 - гемоглобинопатии.
 3. Гиперспленизм – внутриклеточный гемолиз (сначала снижается уровень тромбоцитов, анемия развивается позже).
- IV. Анемии, развивающиеся в результате сочетанных причин.

Также выделяют:

- анемии по способности к регенерации:
 - норморегенераторные – количество ретикулоцитов 0,2–1,2%;
 - гипорегенераторные – ретикулоциты <0,2% (дефицитные анемии, хроническая постгеморрагическая анемия);
 - гиперрегенераторные – ретикулоциты >0,2% (гемолитические анемии, острая постгеморрагическая анемия).
- по содержанию гемоглобина в эритроцитах:
 - гипохромная (цветовой показатель менее 0,8) – при дефиците железа;
 - гиперхромная (цветовой показатель более 1,05) – V_{12} -фолиеводефицитные анемии;
 - нормохромная (цветовой показатель в пределах 0,8–1,05) – большинство остальных анемий.

Этиология ЖДА

Хронические постгеморрагические ЖДА

Постгеморрагические анемии (ПГА) могут быть острыми и хроническими. Острые ПГА развиваются в результате быстрой потери значительного количества крови. Острую кровопотерю считают массивной, если в течение 1–2 ч ориентировочно оцененная потеря крови составила не менее 30% ОЦК (Воробьев А.И.).

Маточные кровотечения

Меноррагии различного генеза, гиперполименорея (menses более 5 дней, особенно при появлении первых менструаций до 15 лет, при цикле менее

26 дней, наличие сгустков крови более суток), нарушение гемостаза, аборт, роды, миома матки, аденомиоз, внутриматочные контрацептивы, злокачественные опухоли.

Генез патологической кровопотери при подслизистой миоме матки связан, прежде всего, с ростом и локализацией миоматозных узлов, увеличением менструирующей поверхности, а также особенностями строения сосудов, кровоснабжающих подслизистые узлы (в этих сосудах утрачена адвентициальная оболочка, что повышает их проницаемость). Причины возникновения патологической менструальной кровопотери при аденомиозе определяются, прежде всего, поражением мышечного слоя матки.

Кровотечения из ЖКТ

При выявлении хронической кровопотери проводится тщательное обследование пищеварительного тракта «сверху донизу» с исключением заболеваний ротовой полости, пищевода, желудка, кишечника, глистной инвазии анкилостомой. У взрослых мужчин, женщин после менопаузы основной причиной железодефицита являются кровотечения из ЖКТ, которые могут спровоцировать язвенная болезнь, диафрагмальная грыжа, опухоли, дивертикулы и полипоз толстой кишки, геморрой, гастриты (алкогольные или вследствие лечения салицилатами, стероидами, индометацином, антикоагулянтами). У детей кровотечения из ЖКТ также могут играть роль в развитии дефицита железа, особенно при анафилактических реакциях на свежее молоко, гельминтозах и протозоонозах кишечника. Нарушения в системе гемостаза могут привести к кровотечениям из ЖКТ.

Донорство (у 40% женщин приводит к скрытому дефициту железа, а иногда главным образом, у женщин-доноров с многолетним стажем (более 10 лет) – провоцирует развитие ЖДА. При сдаче 500 мл крови теряется 250 мг железа (5–6% всего железа организма). Потребность в железе у женщин-доноров составляет 4–5 мг. При обследовании больших групп доноров в Москве отклонения в показателях обмена железа и признаки железодефицита были отмечены у 20,6–49,3% обследованных (А.А.Левина, 2001; Г.И.Козинец, 2003). Частое взятие крови из вены у длительно болеющих и многократно обследующихся пациентов также может быть причиной дефицита железа.

Другие кровопотери (носовые, почечные, ятрогенные, искусственно вызванные при психических заболеваниях), кровоизлияния в замкнутые пространства (легочный гемосидероз, гломические опухоли, особенно при изъязвлении, эндометриоз).

ЖДА, связанные с повышенной потребностью в железе: беременность, лактация, период полового созревания и интенсивного роста, воспалительные заболевания, интенсивные занятия спортом, лечение витамином В₁₂ у больных с В₁₂-дефицитной анемией. Во время гестации железо усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ: в I триместре потребность в нем не превышает потребность до беременности, во II триместре увеличивается до 2–4 мг, в III триместре возрастает до 10–12 мг/сут. За весь гестационный период на кроветворение расходуется 500 мг железа, из них на потребности плода – 280–290 мг, плаценты – 25–100 мг. К концу беременности неизбежно наступает обеднение железом организма матери в связи с депонированием его в фетоплацентарном комплексе (около 450 мг), увеличением объема циркулирующей крови (около 500 мг) и в послеродовом периоде в связи с физиологической кровопотерей в III периоде родов (150 мг) и лактацией (400 мг). Процесс всасывания

железа на протяжении беременности усиливается и составляет в I триместре 0,6–0,8 мг/сут, во II триместре 2,8–3 мг/сут, в III триместре до 3,5–4 мг/сут. Однако это не компенсирует повышенный расход железа, особенно в период костномозгового кроветворения плода (16–20 нед беременности), и увеличивается масса крови в материнском организме. Уровень депонированного железа у 100% беременных к концу гестационного периода снижается.

Одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития анемии беременных является неадекватно низкая продукция эритропоэтина (ЭПО). В угнетении продукции эндогенного ЭПО играет роль избыточная продукция провоспалительных цитокинов и прежде всего TNF- α , которая может иметь несколько причин, важнейшая из которых – латентно текущие инфекции (прежде всего урогенитальные). Установлено, что плацента в условиях гипоксии способна в больших количествах продуцировать провоспалительные цитокины. Помимо состояний гиперпродукции провоспалительных цитокинов, вызванных собственно беременностью, возможна их гиперпродукция при сопутствующих хронических заболеваниях (хронические инфекции, ревматоидный артрит и др.).

В отсутствии беременности, развитию анемии при хронических заболеваниях, способствуют активированные макрофаги, которые подавляют рост эритроидных предшественников посредством выработки цитокинов, экспрессия которых индуцируется различными стимулами (бактериальный эндотоксин, интерлейкины, опухолевые антигены, циркулирующие иммунные комплексы).

ЖДА, связанные с нарушением поступления железа (алиментарная (нутритивная) ЖДА. Неполноценное питание с преобладанием мучных и молочных продуктов. При сборе анамнеза необходимо учитывать особенности питания (вегетарианство, соблюдение постов, диеты). Некоторые вещества, присутствующие в рыбе и мясе, увеличивают биодоступность негемового железа. Таким образом, мясо одновременно является и источником гемового железа и усиливает всасывание негемового железа (Charlton, Bothwell, 1982). Имеет значение и сниженное содержание микроэлементов (меди, марганца, кобальта) в воде и пище.

Нарушение всасывания железа бывает одной из причин его недостатка. У некоторых больных нарушенная абсорбция железа в кишечнике может маскироваться общими синдромами, такими как стеаторрея, спру, целиакия или диффузный энтерит. Недостаточность железа часто возникает после резекции кишечника, желудка, гастроэнтеростомии. Атрофический гастрит и сопутствующая ахлоргидрия также могут уменьшать всасывание железа. Плохой абсорбции железа могут способствовать снижение продукции соляной кислоты, уменьшение времени, необходимого для всасывания железа.

В последние годы изучается роль хеликобактерной инфекции в развитии ЖДА. Отмечено, что в некоторых случаях обмен железа в организме при эрадикации неликоактера может нормализоваться и без дополнительных мер (А.Е.Курекси и сотр., 2005).

ЖДА, связанные с нарушением транспорта железа: врожденная антрансферринемия, наличие антител к трансферрину, снижение трансферрина за счет общего дефицита белка). В очень редких случаях причиной анемии является нарушение образования гемоглобина вследствие недостаточного использования железа (нарушение взаимобмена железа между протоплазмой и ядром).

В последние годы были проведены исследования, которые выявили предрасположенность к ЖДА у лиц, имеющих в генотипе мутантную форму гена цитохрома 450 1A1. Работы такого рода продолжаются (А.Морозова, 2001).

Также имеются работы, в которых исследователи выясняли причину отсутствия у некоторых детей с железодефицитной анемией (ЖДА) ответа на принятие адекватной дозы железа внутрь. Исследовали 5 семей, в которых более чем у одного члена семьи наблюдался хронический дефицит железа в организме. В результате специалисты обнаружили разнообразные мутации в гене TMPRSS6. Дефицит белка TMPRSS6 вызывает в организме продукцию гепцидина – гормона, который блокирует всасывание железа в кишечнике. В норме гепцидин синтезируется в организме, чтобы предотвратить в нем избыток железа. Но у пациентов с железорефрактерной ЖДА, несмотря на недостаток железа в организме, гепцидин синтезируется в огромных количествах, полностью блокируя всасывание этого элемента через кишечник.

Клиника ЖДА

Клиническая картина анемий

1. Анемический синдром.
2. Синдром гемолиза.
3. Синдром неэффективного эритропоэза.
4. Синдром дизэритропоэза.
5. Синдром сидеропении.
6. Синдром гиперспленизма.
7. Синдром перегрузки железом.

Если рассматривать острую постгеморрагическую анемию, то симптомокомплекс будет обусловлен развитием гипоксии в органах и тканях и определяться степенью анемии, скоростью ее развития, сохранностью компенсаторных механизмов, основным заболеванием и сопутствующей патологией, функцией сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также физическим статусом пациента (Гусева С.А., Гончаров Я.П., 2004).

Клиническая картина ЖДА складывается из общих симптомов анемии, обусловленных гемической гипоксией и признаков тканевого дефицита железа (сидеропенический синдром). Однако необходимо помнить, что на клиническую диагностику анемии влияют множество факторов (толщина кожи, степень ее пигментации и многое др.).

Общеанемический синдром: слабость, повышенная утомляемость, головокружение, головные боли (чаще в вечернее время), одышка при физической нагрузке, ощущение сердцебиения, синкопальные состояния, мелькание «мушек» перед глазами при невысоком уровне АД, часто наблюдается умеренное повышение температуры, нередко сонливость днем и плохое засыпание ночью, раздражительность, нервозность, конфликтность, плаксивость, снижение памяти и внимания, ухудшение аппетита. Выраженность жалоб зависит от адаптации к анемии. Лучшей адаптации способствует медленный темп анемизации.

Сидеропенический синдром обусловлен дефицитом ряда ферментов (цитохромы, пероксидазы, сукцинатдегидрогеназа и др.), в состав которых входит железо. Дефицит этих ферментов, возникающий при ЖДА, способствует развитию многочисленных симптомов:

1. Изменение кожи и ее придатков (сухость, шелушение, легкое образование трещин, бледность). Волосы тусклые, ломкие, «секутся», рано седеют, усиленно выпадают. У 20–25% больных отмечают-

ся изменения ногтей: истончение, ломкость, поперечная исчерченность, иногда ложкообразная вогнутость (койлонихия).

2. Изменения слизистых оболочек (глоссит с атрофией сосочков, трещины в углах рта, ангулярный стоматит).
3. Изменения со стороны ЖКТ (атрофический гастрит, атрофия слизистой пищевода, дисфагия). Затруднение глотания сухой и твердой пищи.
4. Мышечная система. Нарушение синтеза миоглобина приводит к развитию миастении (вследствие ослабления сфинктеров появляются императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при смехе, кашле, иногда ночное недержание мочи у девочек). Следствием миастении могут быть и невынашивание беременности, осложнения в процессе беременности и родов (снижение сократительной способности миометрии). Мышечная слабость может быть связана и с дефицитом железосодержащего фермента аглиперофосфатаксидазы.
5. Пристрастие к необычным запахам.
6. Извращение вкуса. Наиболее часто у детей и подростков. Выражается в стремлении есть что-либо малосъедобное.
7. Сидеропеническая миокардиодистрофия, склонность к тахикардии, гипотонии.
8. Нарушения в иммунной системе (снижается уровень лизоцима, В-лизина, комплемента, некоторых иммуноглобулинов, снижение уровня Т- и В-лимфоцитов, что способствует высокой инфекционной заболеваемости при ЖДА и появлению вторичного иммунодефицита комбинированного характера) (WHO, 2001).

Доказано, что гепцидин способствует повышению естественной резистентности организма к инфекции, прежде всего благодаря прямому бактерицидному действию. Кроме того, как ключевой железорегуляторный гормон он в условиях инфекционного процесса инициирует системную перестройку обмена железа, снижающую его доступность для микроорганизмов. Клинико-морфологическим проявлением этой перестройки служит так называемая анемия воспаления (анемия хронических заболеваний), тяжесть которой коррелирует с неблагоприятным течением хронического гепатита В и С, а также онкологических, почечных и сердечных заболеваний. Имеются сведения о вовлечении гепцидина в процесс супрессии опухолей, контролируемые геном р53 (О.А.Смиронов).

Участие гепцидина в иммунитете рассматривают в рамках регуляции метаболизма железа. Поскольку железо служит одним из факторов, необходимых для роста и деления клеток, ограничение его доступности будет неблагоприятно сказываться на жизнедеятельности микроорганизмов. Повышение синтеза гепцидина в ответ на провоспалительные сигналы и последующее перераспределение железа (отложение в депо и снижение – в циркуляции) нацелено в том числе на создание помех для развития инфекции и защиту хозяина (E.Kemna, P.Pickkers, E.Nemeth et al., 2005; R.Fleming, 2008). С другой стороны, в таких условиях может повышаться риск развития персистирующих внутримакрофагальных инфекций. Увеличение содержания железа в макрофагах, индуцированное гепцидином, создает благоприятные условия для внутриклеточных паразитов (микобактерий туберкулеза). Об этом свидетельствует повышенный риск развития туберкулеза и его неблагоприятных исходов у пациентов с наследственным гемохроматозом – заболеванием, при котором

вследствие мутации ферропортина и потери его функции происходит накопление железа в организме, в том числе в макрофагах (J.Boelaert, S.Vandecasteele, R.Appelberg и соавт., 2007). Добавление гепцидина к инфицированным хламидиями макрофагам также усиливало внутримакрофагальный рост бактерий (P.Paradkar, I. De Domenico, N.Durchfort и соавт., 2008). Напротив, истощение запасов железа в макрофагах при использовании хелаторов угнетало внутриклеточное развитие бактерий. С этих позиций роль гепцидина для иммунитета конкретного хозяина выглядит неоднозначно, хотя изменения метаболизма железа, происходящие в организме в ответ на провоспалительные стимулы, безусловно, тесно связаны с флогогенной регуляцией продукции гепцидина.

9. Изменения со стороны нервной системы (повышенная утомляемость, шум в ушах, головокружение, головные боли, снижение интеллектуальных возможностей).

При дефиците железа нарушается миелинизация нервных стволов, что, по-видимому, носит необратимый характер, снижается количество и чувствительность D₂-рецепторов в аксонах. В исследованиях отмечено снижение электрической активности в полушариях и затылочных долях мозга. Некоторые авторы связывают с дефицитом железа нарушения мышления, снижение когнитивных функций и памяти, развитие болезни Паркинсона и Альцгеймера. Участие железа в деятельности дофаминергической и опиатной нейромедиаторных систем, в процессах миелинизации нервных стволов ЦНС делает понятным неврологические проявления железодефицитной анемии (П.А.Воробьев, 2001).

В исследовании, включавшем 69 студентов, было доказано, что активность левого полушария и умственные способности зависели от уровня железа в организме (Tucker et al., 1984). Отмечено также, что снижение уровня ферритина приводит к слабой активности не только левого полушария, но и затылочной доли обоих полушарий.

10. Функциональная недостаточность печени (при длительном и тяжелом течении анемии). На фоне гипоксии возникает гипоальбуминемия, гипотромбинемия, гипогликемия.

11. Изменения со стороны половой системы (нарушение менструального цикла, причем встречаются как меноррагии, так и олигоменорея).

При этом отмечено, что у больных миомой матки гиперполименорея не является определяющим фактором в развитии анемии. На развитие дефицита железа у таких больных оказывают выраженное влияние половые гормоны, их соотношение, а также медиаторы воспаления (интерлейкины, фактор некроза опухолей).

12. Нарушение гормональной функции коры надпочечников – дефицит синтеза андрогенов и глюкокортикоидов с развитием субклинического гипокортицизма с элементами гипоандрогении и гипокортизолизма.

13. Нарушение гормональной функции щитовидной железы – дефицит синтеза йодтиронинов (Т₃, Т₄) с развитием субклинического гипотиреоза.

Выделяют три последовательных этапа обеднения организма железом (по Гейнриху), для каждого этапа характерны определенные изменения лабораторных данных.

I. Прелатентный дефицит железа. Отсутствие анемии – гемоглобиновый фонд сохранен. Сидеропенический синдром не выявляется, уровень сывороточного железа в норме, сохранен транспорт-

ный фонд. Снижены запасы железа в организме – снижение уровня ферритина.

II. Латентный дефицит железа. Сохранение гемоглобинового фонда железа – анемии нет, появление клинических признаков сидеропенического синдрома, снижение уровня сывороточного железа, повышение ОЖСС, эритроциты могут быть микроцитарными и гипохромными.

III. Железодефицитная анемия.

Классификация манифестного дефицита железа по степени тяжести

- легкая: гемоглобин – 120–90 г/л;
- средней тяжести: гемоглобин – 89–70 г/л
- тяжелая: гемоглобин – менее 70 г/л

Общие принципы лечения ЖДА

Этапы лечения:

A. Купирование анемии.

B. Терапия насыщения (восстановление запасов железа в организме).

B. Поддерживающая терапия.

Продолжительность каждого этапа для каждого больного – индивидуальна. Надо учитывать, что в тех случаях, когда источник кровотечения удалить не представляется возможным (возраст больной, сопутствующие заболевания и т.д.) – главной и основной задачей будет регулярное соблюдение принципа поддерживающей терапии.

И в то же время некоторые авторы считают, что ферротерапия должна длиться 6 мес и более, тогда как другие исследователи считают такой длительный прием железа неоправданным. Это связано с тем, что с развитием анемии происходит активация свободных радикалов, что мешает восстановлению интенсивности эритропоэза. При пониженном антиоксидантном потенциале в организме, длительное использование препарата железа (больше 3 мес) и перегрузка им тканей, может усилить перекисное окисление липидов, вызвать гиперпродукцию свободных радикалов, в результате чего может развиваться оксидантный стресс, деструкция мембраны эритроцитов и как следствие, гемолиз (А.А.Головин, 1992 г., О.Ю.Синевиц, М.И.Степнов, 2002 г.). Потому предлагают проводить ферротерапию не более 3 мес.

Во время проведения всех трех этапов лечения ЖДА должен осуществляться качественный мониторинг феррокинетики показателей и диспансерное наблюдение 2 раза в год. Именно такой режим диспансерного наблюдения – эффективен и позволяет своевременно купировать рецидивы заболевания и предотвращать их развитие, назначая профилактические курсы ферротерапии, особенно в сложных ситуациях риска – при беременности, кормлении грудью, в климактерическом периоде, при присоединении инфекций, что ведет к безрецидивному течению заболевания и выздоровлению. По данным Всемирного Банка на преодоление социальных и экономических последствий ЖДА (в том числе на лечение) расходуется около 5% национального дохода каждой страны, в то время как на профилактику достаточно затратить 0,3%.

При медикаментозном лечении и профилактике ЖДА во время беременности необходимо руководствоваться принципами ВОЗ, которые заключаются в следующем: все беременные с самого начала беременности (но не позднее 3-го месяца) и далее в течение 3 мес лактации должны получать 50–60 мг элементарного железа в сутки для профилактики ЖДА. При выявлении у беременной ЖДА суточная доза увеличивается в 2 раза. Анализ 50, 80 и 95% охвата беременных женщин саплиментацией пока-

зал, что только 67% женщин с анемией получают эффективную дозу железа из-за недостаточной приверженности лечению.

В практике акушера-гинеколога тяжелые железодефицитные анемии развиваются в следствие осложненного течения операции кесарево сечение, массивных акушерских кровотечений, нередко в результате органосохраняющих операций при миоме матки и аденомиозе. Хронические кровопотери также могут приводить к значительной потере железа и развитию тяжелой ЖДА.

Ранее в таких случаях переливали донорскую кровь или эритроцитарную массу. Ориентация на достижение «нормального» уровня гемоглобина иногда приводила к переливанию значительных количеств (до 5–6 л) донорской крови, что сопровождалось развитием синдрома массивной трансфузии, рецидивом кровотечения, появлением признаков полиорганной недостаточности с высокой смертностью.

На современном этапе оправдана тенденция к ограничению переливания препаратов крови в связи с ростом таких осложнений, как перенос инфекций, формирование ложных групповых антител, подавление эндогенного эритропоэза. Таким образом, гемотрансфузии при ЖДА проводят только по жизненным показаниям.

Показаниями для назначения парентеральных препаратов железа

- непереносимость пероральных препаратов железа;
- резистентность к лечению пероральными препаратами железа;
- тяжелая форма ЖДА;
- коррекция анемии при наличии язвенной болезни или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;
- анемия, ассоциированная с хроническими болезнями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- лечение и профилактика анемии при хронической болезни почек в преддиализный и диализный периоды;
- аутодонорство перед операцией;
- коррекция анемии при наличии противопоказаний к переливанию эритроцитарной массы;
- необходимость быстрого насыщения организма железом.

В исследованиях Biesma и соавт. (1995 г.) доказано, что и малые и большие операции вызывают состояние дефицита железа, которое совместимо и сравнимо с анемией при хронических заболеваний. В этом состоянии запасы железа в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы в норме. Однако, в связи с увеличением синтеза железа гепсидин недоступен для эритропоэза.

Исследователи показали, что кровопотеря не является единственным фактором, вызывающим изменения в обмене железа, но функциональная недостаточность железа может быть вызвана системной воспалительной реакцией в послеоперационном периоде за счет высвобождения ИЛ-6, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли. С-реактивный белок поддерживает длительный воспалительный эффект после операции. Кроме того, степень дефицита железа относится к степени хирургического вмешательства. Исследования также показывают, что пероральный прием препаратов железа в присутствии нормального содержания железа не в состоянии исправить функциональный дефицит железа. Возможно, что снижение кишечной абсорбции

железа связано с воспалительной реакцией из-за энтерального приема препаратов железа, применяемых для коррекции анемии после операции.

На тот период времени внутривенные препараты железа, рассматривались в качестве опции, для лечения функциональной недостаточности железа в послеоперационном периоде.

В 2000 г. коллектив авторов (Breymann и соавт.) сравнили эффекты использования рекомбинантного человеческого эритропоэтина (rHuEPO) + Венофер; плацебо + Венофер и перорального препарата (сульфат железа) в лечении послеродовой анемии. В этом исследовании, увеличение гематокрита было больше после введения rHuEPO + Венофер по сравнению с плацебо + Венофер. Кроме того, исследование показало, что оральные препараты железа были недостаточны для адекватного эритропоэза в этой популяции пациентов.

В 2006 г. Breymann и соавторы доказали, что у женщин ЖДА является обычным явлением, особенно во время беременности и после родов. Для лечения использовали внутривенный сахарат железа в рекомендованных дозах и схемах терапии. Исследователями была доказана безопасность препарата как для матери, так и плода. Опыт работы с использованием внутривенных препаратов железа весьма обширен. На международном уровне внутривенные препараты железа используются в клинических условиях на протяжении более 60 лет.

В ряде исследований было показано, что внутривенные препараты железа явно превосходят пероральную терапию железом. Недостатком эффективных декстранов железа являются редкие, но опасные для жизни аллергические реакции, тогда как другие внутривенные препараты железа были связаны со значительно менее серьезными реакциями гиперчувствительности. В настоящее время внутривенный сахарат железа считается самым безопасным препаратом железа.

Несмотря на отсутствие данных о токсичности внутривенного введения железа в течение первого триместра беременности, по соображениям безопасности, внутривенные препараты должны использоваться только после второго триместра беременности.

Исследовали внутривенные декстраны железа, глюконат железа и сахарат железа в терапии ЖДА во время беременности. При этом большинство исследований посвящено сахарату железа, так как все серьезные, непредсказуемые и опасные для жизни анафилактические реакции, были связаны с декстраном железа (0,6 до 2,3% больных (Management IDA)).

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании (2006 г.) сравнивали внутривенный сахарат железа с пероральным приемом сульфата железа для купирования ЖДА (Hb от 8 до 10 г/дл и SF <50 мкг/л) у 50 беременных женщин. Дозы внутривенного препарата сахарата железа были эквивалентны к расчетному общему дефициту железа. Группы по пероральной терапии железом получали сульфат железа 240 мг ежедневно в течение 4 нед. Все пациенты получали фолиевую кислоту 15 мг/сут. Только при приеме внутривенного препарата железа удалось восстановить запасы железа у этой популяции пациентов. Кроме того, хотя исследователи не задавались целью оценить массу тела при рождении младенцев у пролеченных женщин, было продемонстрировано, что в группе пациенток, получавших сахарат железа, младенцы весили в среднем на 250 г больше, чем в группе женщин, использующих пероральный прием железа ($p > 0,05$).

Толерантность к внутривенному сахарату железа была отличной, тогда как 30% пациентов, которые получали пероральные препараты железа, отметили желудочно-кишечные расстройства.

В другом исследовании Breymann и соавт. (2007 г.) оценивали эффективность и безопасность внутривенного сахарата железа с или без применения гНвЕРО в лечении ЖДА (гемоглобин <10 г/дл и SF <15 мкг/л) у беременных пациенток со сроком гестации > 21 нед! Двадцать пациенток получали либо гНвЕРО 300 МЕ/кг и сахарат железа 200 мг внутривенно или один сахарат железа 200 мг 1/2 раза в неделю в течение 4 нед или до уровня целевого гемоглобина 11 г/дл. Авторы пришли к выводу, что внутривенное введение препаратов железа в первую очередь должны рассматриваться при устойчивых ЖДА во время беременности. гНвЕРО может применяться при тяжелой анемии (Hb <9 г/дл) в случаях, требующих быстрой коррекции анемии или у пациентов, которые не реагируют на внутривенные препараты железа. Данные по использованию парентерального глюконата железа у беременных с ЖДА, крайне ограничены. Что касается внутривенного декстрана железа, то данная группа препаратов не рекомендуется к применению у беременных с ЖДА, учитывая возможность редких, но опасных для жизни анафилактических реакций, а также наличие более безопасных препаратов железа.

В исследованиях Р.И.Шалиной и др. (2003 г.) доказана эффективность препарата Венофер у пациенток с послеродовой анемией (I–IV степень кровопотери).

Таким образом, рекомендуется применять современные парентеральные препараты железа, обладающие меньшей токсичностью, не вызывающие анафилактических реакций, опасных для жизни больного. После восполнения общего дефицита железа терапия должна быть остановлена, чтобы не произошло опасного перенасыщения организма железом. Проводить терапию парентеральными препаратами железа нужно под контролем коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ).

Важно не забывать, железо является одним из основных нутриентов для микроорганизмов, введение в/в препаратов железа не рекомендуется при наличии острой инфекции. У пациентов с хроническим инфекционным процессом или с хроническим воспалением может развиваться железодефицит и снижение ответа на терапию СЭ. При необходимости в таких случаях вводят низкие дозы в/в железа. Когда развивается анемия, связанная с хроническим заболеванием, большая часть железа, назначаемого внутривенно, транспортируется в клетки ретикулоэндотелиальной системы и становится недоступной для эритропоэза.

Однако 2 весьма ценных клинических испытания продемонстрировали, что внутривенное введение препаратов железа, согласно международным рекомендациям, может оказать даже противовоспалительный эффект у пациентов на поддерживающем гемодиализе (97) и у пациентов с ревматоидным артритом (98). У гемодиализных больных лечение в/в сахаратом железа привело к повышению содержания в плазме IL-4 и снижению уровня TNF, с прямой корреляцией между концентрацией трансферрина и IL-4, и обратной – между уровнями трансферрина и TNF. Уровень гемоглобина у гемодиализных пациентов повышался параллельно увеличению концентрации IL-4 и снижению концентрации TNF- α . Потребность в СЭ снижалась при повышении IL-4 и снижении TNF. Таким образом, в/в терапия препаратами железа в рамках международных

рекомендаций тормозит образование провоспалительных агентов и стимулирует образование противовоспалительного цитокина IL-4.

На сегодняшний день из внутривенных форм ПЖ хорошо известен в Российской Федерации препарат Венофер (железо (III)). Эффективность и безопасность препарата Венофер широко продемонстрирована в зарубежных исследованиях.

Baillie и соавт. (2005) использовали базу наблюдений FDA (Freedom of Information surveillance database administered by the Food and Drug Administration), а также данные маркетинговых исследований, для выявления частоты побочных явлений при назначении в/в препаратов железа в США. Число сообщений о побочных эффектах декстрана, глюконата и сахарата железа составило 29,2; 10,5; 4,2 на млн эквивалентных 100 мг доз соответственно. Число сообщений о летальных исходах, связанных с этими тремя соединениями железа, составило 1,4; 0,6; 0,0.

Три мультицентровых исследования, проведенных в США, выявили отсутствие серьезных побочных эффектов и выраженных реакций гиперчувствительности при назначении сахарата железа, несмотря на то, что в исследование были включены пациенты с непереносимостью других препаратов железа в анамнезе. В проспективном исследовании с участием 2534 гемодиализных пациентов была зафиксирована только одна жизнеугрожающая реакция на введение единичной дозы глюконата железа (таким образом, частота серьезных побочных явлений составила 0,04%).

По расчетам Chertow и соавт. (2006), частота опасных для жизни реакций составляет 0,6; 0,9; 3,3; 11,3 на миллион для сахарата железа, глюконата железа, низкомолекулярного и высокомолекулярного декстрана железа соответственно.

В 2009–2010 гг. E. Jorge и соавт. провели интересное исследование, в котором сравнивали токсичность препаратов железа для внутривенного введения в отношении почек, сердечно-сосудистой системы и печени. Исследование проведено на крысах. Сравнивали препараты – декстран железа с высокой и низкой молекулярной массой (HMW/LMW), глюконат железа (FG), железа карбоксималтозу (TCM), сахарат железа (ISC). В течение 4 нед были введены 5 в/в доз препаратов железа (40 мг железа/кг). Контрольная группа получала изотонический солевой раствор, группа экспериментальных животных – TCM (Ferinject), HMW декстран железа (Dexferum); LM3 декстран железа (INFeD/Cosmo); FG (Ferrlecit), ISC (Венофер). Исследователи отметили, что провоспалительных маркеры ФНО- α и ИЛ-6 были значительно увеличены в печени, сердце и почках у крыс, получавших образцы HMW, низкомолекулярного декстрана железа, FG. Эти данные показывают, что профили безопасности глюконата железа, высокомолекулярного/низкомолекулярного декстрана железа являются менее благоприятными, чем профили безопасности карбоксималтозы и сахарата железа.

В отличие от других препаратов внутривенного железа, в первую очередь декстрана, Венофер зарекомендовал себя как исключительно безопасный препарат. Очень низкая частота возникновения анафилактических реакций была подтверждена исследованием, проходившем в 61 центре США. На фоне введения 8590 доз сахарата железа 665 больным, находящимся на гемодиализе, не было отмечено ни одного нежелательного явления (N. Lunde и соавт. 2001).

Прямая оценка безопасности применения сахарозного комплекса железа была проведена Van

Wуск с соавт. (2000) в открытом, проспективном исследовании у 23 пациентов, имевших в анамнезе гиперчувствительность к декстрану железа. В общей сложности было введено 223 дозы сахарозного комплекса железа. Не было зарегистрировано серьезных лекарственных реакций, в том числе и гипотензивных, часто наблюдающихся на фоне введения декстрана железа. Ни один пациент не прервал участия в исследовании из-за нежелательных явлений.

Charуtan с соавт. (2001) проанализировали результаты многоцентрового исследования, проводившегося у 66 больных, страдающих железодефицитом и непереносимостью декстрана или глюконата железа, а также обоих препаратов. Этим пациентам внутривенно капельно вводили сахарозный комплекс железа в кумулятивной средней дозе 1000 мг. Лишь у одного больного развилось серьезное нежелательное явление на препарат, которое было купировано введением антигистаминных средств.

Таким образом, можно сделать вывод, что сахарат железа является самым безопасным препаратом внутривенного железа на сегодняшний день.

При выборе препарата для парентерального лечения в условиях гинекологического стационара мы руководствовались принципами ВОЗ, клиническими исследованиями, проведенными в различных странах. При оценке данных литературы, наше внимание привлек препарат Венофер.

Венофер – стимулятор эритропоэза, антианемический препарат. В препарате Венофер железо находится в виде комплексного соединения гидроксида железа (III) (0,02 г железа в 1 мл) с сахарозой. Трехвалентное железо стимулирует образование гема, что в конечном итоге способствует повышению уровня гемоглобина. Поскольку железо в препарате Венофер находится в неионизированной форме, препарат не оказывает таких побочных эффектов, как раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, окрашивание зубов, металлический привкус во рту. После однократного внутривенного введения препарата Венофер, содержащего 100 мг железа, максимальная концентрация железа достигается спустя 10 мин после инъекции. Период полувыведения препарата – около 6 ч. Благодаря низкой стабильности железа сахарата в сравнении с трансферрином наблюдается конкурентный обмен железа в пользу трансферрина. 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. Препарат назначают по 0,05–0,2 г на 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия в сутки внутривенно капельно. Стандартная дозировка: 5–10 мл Венофер (100–200 мг железа) 1–3 раза в неделю в зависимости от уровня гемоглобина. Следует отметить, что Венофер предпочтительнее вводить в ходе капельной инфузии для того, чтобы уменьшить риск выраженного снижения артериального давления и опасность попадания раствора в околоунозное пространство. Непосредственно перед инфузией Венофер нужно 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 вводится 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 массы тела, следует производить в течение минимум 3,5 ч, независимо от общей дозы препарата. Расчет дозы: доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа в организме по формуле: общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) × (нормальный уровень Hb – Hb больного) (г/л) × 0,24⁴ + депонированное железо (мг). Общий объем препарата Венофер, который необходимо ввести (в мл) = общий дефицит железа (мг)/20 мг/мл. Оценка эффективности лечения проводится через 3–4 нед от начала лечения препаратами железа путем подсчета процентного роста значений гематологических показателей (Hb, Ht, RBC) по отношению к исходному уровню. Повышения Hb менее чем на 6% (2% в неделю), Ht – менее чем на 1,5% (0,5% в неделю), RBC менее чем на 3% (1% за неделю) свидетельствуют о неэффективности лечения.

Препарат Венофер использовали в послеоперационном периоде у женщин после проведения консервативной миомэктомии (удаление от 1 до 100 миоматозных узлов). Уровень кровопотери зависил от возможности использовать метод управляемой вазоконстрикции во время операции (патент профессора кафедры А.Л. Тихомирова).

При ЖДА средней степени тяжести в послеоперационном периоде назначали:

1. В стационаре: Венофер (Швейцария) по 5 мл в 200 мл физиологического раствора в/в капельно, медленно, через день 5 раз.
2. При выписке – пероральный прием препаратов железа под контролем лабораторных данных (1 раз в мес).

При ЖДА тяжелой степени:

1. В стационаре: Венофер по 10 мл в 400 мл физиологического раствора в/в капельно медленно; через день 5 раз. Венофер по 10 мл в 400 мл физиологического раствора в/в капельно, медленно через день 5 раз + Эпокрин по 50 ед/кг массы тела, подкожно, 3 раза в неделю 6 раз.
2. При выписке – пероральный прием препаратов железа под контролем лабораторных данных (1 раз в месяц).

При оценке эффективности лечения, необходимо учитывать последовательность появления положительных признаков. Клиническое улучшение может наступать уже к 3–6-му дню лечения. Повышение уровня ретикулоцитов чаще наблюдается на 8–12-й день. Нарастание уровня гемоглобина начинается через 1–2 нед лечения. В среднем нормализация уровня Hb происходит через 1–1,5 мес в зависимости от степени тяжести анемии. Нормализация уровня сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом и уровня сывороточного ферритина происходит постепенно, в указанной последовательности и свидетельствует о восстановлении запасного фонда железа и полного устранения железодефицитного состояния в организме.

Такой подход к терапии ЖДА позволяет сократить сроки лечения, не использовать гемотрансфузии, повысить комплаентность к проводимой терапии, улучшить качество жизни.

Рекомендуемая литература

1. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение ЖДА. М.: 1999.
2. ВОЗ. Официальный ежегодный отчет. Женева, 2002.
3. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. A guid for programme managers - Geneva: World Health Organization, 2008(WHO/NHD/01.3).
4. Дворецкий Л.И. ЖДА. Изд. «Ньюдиамид-АО». М.: 1998.
5. Ковалева Л. Железодефицитная анемия. Врач. 2002; 12: 4–9.
6. Серов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Анемия – акушерские и перинатальные аспекта – М., ООО «Волга-Медиа». РМЖ. 2004; 12: 1 (201): 12–15.
7. Якунина Н.А., Дубровина Н.В., Балушкина А.А. Современные принципы лечения родильниц с железодефицитной анемией. РМЖ, 2010.
8. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Сахарат железа в лечении анемии у больных на программном гемодиализе. М.
9. Jorge E. Toblli, Gabriel Cao, Leda Olivieri, M. Angerosa. Сравнение токсичности препаратов железа для внутривенного введения в отношении почек, сердечно-сосудистой системы и печени. 2009.
10. Charytan C., Levin N., Al-Saloum M., Hafeez T., Gagnon S., Van Wyck D.B. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia. North American clinical trial. Am J Kidney Dis. 2001 Feb; 37 (2): 300–7.
11. Van Wyck D.B., Cavallo G., Spinowitz B.S. et al: Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. Am J Kidney Dis. 2000; 36: 88–97.
12. Weiss G., Meusburger E., Radacher G., Garimorth K., Neyer U., Mayer G. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. Kidney Int. 2003; 64 : 572–578.
13. Perewusnyk G., Huch R., Huch A., Breyman C. British Journal of Nutrition. 2002; 88: 3–10.
14. Strai S.K.S., Bomford A., McArdle H.I. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake. Best Practise & Research Clin Haem. 2002; 15: 2: 243–259.
15. Kemna E.H.J.M., Tjalsma H., Willems H. et al. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. Haematologica. 2008; 93: 90–97.
16. Fleming R. Iron and inflammation: cross-talk between path: ways regulating hepcidin // J. Mol. Med. 2008; 86: 491–494.
17. Шеффер Р.М., Гаше К., Хух Р., Крафт А. Железное письмо: рекомендации по лечению железодефицитной анемии. Гематология и трансфузиология. 2004; 49 (4): 40–48.
18. Бурлев В.А., Орджоникидзе Н.В., Соколова М.Ю., Сулейманова И.Г., Ильясова Н.А. Возмещение дефицита железа у беременных с бактериально-вирусной инфекцией. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006; 3: 11–14.
19. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии. Грани проблемы. Современное лечение. РМЖ. Мать и дитя. 2011; 19: 1 (395): 24–33.
20. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий. М.: 2001; 84.
21. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и соавт. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. Педиатрия. 2008; 1: 67–74.

Синдром бронхиальной обструкции у детей

С.В.Зайцева, О.А.Муртазаева
Московский государственный
медико-стоматологический университет,
Кафедра педиатрии

Рассматриваются особенности патогенеза и этиологии бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Определяются основные направления диагностики и особенности терапии бронхообструктивного синдрома у детей первых лет жизни.

Ключевые слова: заболевания легких, бронхообструктивный синдром, дети.

Broncho-obstructive syndrome at children

S.V.Zaytseva, O.A.Murtasaeva
Moscow State University of Medicine
and Dentistry, Moscow

Some features of pathogenesis and etiology of broncho-obstructive syndrome in children of early age are considered. The main directions of diagnosis and therapy of broncho-obstructive syndrome in children of the first years of life are defined.

Key words: lung diseases, broncho-obstructive syndrome, children.

Бронхообструктивный синдром является особенно актуальной проблемой в педиатрии, так как занимает одно из первых мест в структуре заболеваний органов дыхания у детей. В настоящее время уровень распространенности бронхообструктивного синдрома (БОС) или «wheezing» (в англоязычной литературе) – шумного, свистящего дыхания, по данным разных авторов, колеблется от 2,1 до 32,2% у детей первых лет жизни [1–4, 6].

Согласно современным представлениям, БОС – это собирательный термин, под которым понимают комплекс клинических симптомов, связанных с нарушением бронхиальной проходимости, таких как приступообразный кашель, экспираторная одышка, приступы удушья. Этот симптомокомплекс часто является ведущим в клинической картине заболевания и нередко определяет степень его тяжести.

По данным национальной программы по бронхиальной астме, каждый четвертый ребенок переносит БОС до 6-летнего возраста. При этом более чем у половины бронхообструкция имеет повторное или рецидивирующее течение [1].

Такие высокие цифры частоты БОС во многом определяются предрасполагающими анатомо-физиологическими факторами у детей раннего возраста. Основными среди них являются наличие гиперплазии железистой ткани, секреция преимущественно вязкой мокроты, относительная узость дыхательных путей, меньший объем гладких мышц, низкая коллатеральная вентиляция, недостаточность местного иммунитета, особенности строения диафрагмы. Именно эти особенности способствуют частому развитию обструкции дыхательных путей у детей первых лет жизни.

Согласно современным данным, в механизме развития БОС основную роль играют воспаление, гиперреактивность бронхов и бронхоконстрикция.

Сведения об авторе:

Зайцева Светлана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии МГМСУ
Муртазаева Ольга Анатольевна – аспирант кафедры педиатрии МГМСУ