

## ХРОНИЧЕСКАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

*Профессор А.В. Пивник, руководитель отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии гематологического Научного Центра Рамн*

Анемия - уменьшение общего количества гемоглобина, чаще всего проявляющееся уменьшением его концентрации в единице объема крови. В большинстве случаев, за исключением железодефицитных состояний и талассемии, анемия сопровождается и снижением содержания эритроцитов в единице объема крови [1].

Хроническая железодефицитная анемия (ХЖДА) - клиничко-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа и проявляющийся анемией и сидеропенией [2]. Основными причинами ХЖДА являются кровопотери и недостаток богатой гемом пищи - мяса и рыбы. Разберем основные моменты проблемы: обмен железа, диагностика ХЖДА, вопросы лечения и профилактики.

### Обмен железа

У взрослого мужчины весом 70 кг содержится 4 г железа: в геме гемоглобина эритроцитов содержится 2500 мг, в запасах (ткани и паренхиматозные органы) - 1000 мг (у женщин около 300 мг), в миоглобине и дыхательных ферментах - 300 мг, в плазму поступают из разрушающихся стареющих эритроцитов и уходят для формирования эритрона 20 мг ежедневно, всасываются в кишечнике и теряются ежедневно 1-2 мг [3]. Железо в пище представлено железом гема и различными железосодержащими солями и комплексами [4]. В растительной пище это металлопротеины, растворимое железо и различные хелаты, уменьшающие его всасывание. В мясной пище не гемовое железо представлено ферритином гемосидерином и цитратом железа. Комплексы железа с белком и углеводами обрабатываются кислым содержимым желудка и двенадцатиперстной кишки и высвобождают железо в виде его солей.

Основная масса железа пищи представлена как его закись (трехвалентное железо), и любая соль окисного двухвалентного железа на воздухе спонтанно окисляется до закиси. В сильно кислой среде закись железа растворима, при ощелачивании желудочного содержимого (рН более 2) она превращается в нерастворимые полигидроксиды. В двенадцатиперстной и тощей кишке происходит максимальное всасывание закиси (трехвалентного) железа в виде хелатов - они удерживают его в растворимой форме - аскорбат, цитрат и другие органические кислоты, и аминокислоты. Окись железа всасывается лучше закиси. Железо в просвете кишки находится в форме закиси (трехвалентного железа), связанной с хелатами. Оно связывается с муцином и остается в растворимой форме при ощелачивании среды.

Белки, связывающие железо, выявлены на мембране ворсинок тонкой кишки. Они представлены полипептидами интегрин. Другой белок - мобилферрин - образует комплексы с интегрином, которые "складируют" железо в цитоплазме энтероцита для последующего транспорта в кровотоки.

Двухвалентное железо лучше, чем трехвалентное, всасывается из просвета кишки, так как при существующем рН оно остается растворимым. Мобилферрин, белок с молекулярной массой 56 кДа, переносит железо внутри клетки. Свойства этого белка очень близки описанному белку кальретикулину. Мультиполипептидный комплекс мобилферрина молекулярной массой 520 кДа известен как параферритин. Он связывает трехвалентное железо, соединенное с мобилферрином, и флавиномонооксигеназу и В2-микроглобулин с

помощью никотинамидадениндинуклеотид фосфата и переводит закисное трехвалентное железо в окисное двухвалентное.

Железо гема всасывается из мяса более эффективно, чем неорганическое железо пищи и по другому механизму. Поэтому ХЖДА реже встречается в странах, где мясо существенно представлено в рационе. Продукты деградации глобина способствуют всасыванию железа из гема гемоглобина и миоглобина. Хелаты, уменьшающие всасывание неорганического железа из пищи, не влияют на всасывание гемового железа. Гем проникает в клетку кишечника как интактный металлопорфирин. Гем-оксигеназа расщепляет порфириновое кольцо, высвобождая железо. Оно связывается с мобилферрином и параферритином, который действует как ферриредуктаза. Конечным продуктом этой реакции является вновь образованный комплекс гема с белком. Через эритроциты железо, связанное с трансферрином, поступает в кровоток.

У позвоночных транспорт железа от места всасывания, хранения и утилизации обеспечивается гликопротеином плазмы - трансферрином. Он связывает железо прочно, но обратимо. Трансферрин связывается с клетками через собственные рецепторы на их мембране. Железо в клетках хранится в виде ферритина. У мужчин содержание железа равно 55 мг/кг веса, у женщин - 45 мг/кг веса. Трансферрин связывается с клетками при помощи рецепторов к нему, расположенных на мембранах всех клеток, кроме зрелых эритроцитов. Для клинических целей уровень трансферрина в плазме выражается в количестве железа, которое он может связать — это так называемая общая железосвязывающая способность плазмы. Уровень железа в плазме около 18 мкмоль/литр, а общая железосвязывающая способность 56 мкм/л, то есть трансферрин насыщен железом на 30%. При полном насыщении трансферрина в плазме начинает определяться низкомолекулярное железо; оно откладывается в печени и поджелудочной железе, вызывая их повреждение. Эритроциты циркулируют 120 дней, постепенно разрушаясь и возвращая железо гема в запасы и трансферрин. Физиологические потери железа приходится на потерю через желудочно-кишечный тракт (не более 2 мл крови - не более 2 мг железа за сутки по определению с радиоактивным хромом), на менструации у женщин (около 30-40 мл в сутки), на одну беременность, роды и лактацию - 800 мг (Идельсон Л.И., [1], стр. 3-21). Таким образом, из пищи всасывается 1-1,5 мг железа в сутки, что при полном здоровье обеспечивает потребности взрослого человека.

## Диагноз

### Лабораторные признаки

Перед исследованием обмена железа обязательно исключение приема препаратов железа на 7-10 дней. Нормальные показатели красной крови (с пределами отклонений в полторы сигмы) для жителей СССР по Соколову В.В. и Грибовой И.А., 1972, [1]: эритроциты у мужчин 4,6 млн в микролитре (пределы 4-5,1), у женщин - 4,2 млн (3,7-4,7); гемоглобин у мужчин 148 г/л (132-164), у женщин - 130 г/л (115-145), ретикулоциты 0,7% (0,2-1,2). Perkins [5] приводит свои данные за 1998 г.: эритроциты у мужчин 4,5-5,9 млн в мкл, у женщин - 4,5-5,1; гемоглобин у мужчин 140-175 г/л, у женщин - 123-153 г/л, ретикулоциты 0,5-2,5%, средний объем эритроцита (MCV) 80-96 фЛ (фенталитр - один кубический микролитр), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) 27,5-33,2 пикограмм (пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC) 334-355 г/л, гематокрит (VPRC) у мужчин 0,47, у женщин - 0,42; содержание железа в сыворотке у мужчин 13-30 мкмоль/л, у женщин - 12-25. Wharton [6] приводит средние показатели обмена железа у подростков обоего пола 12-15 лет: насыщение трансферрина 14%, ферритин сыворотки 12 мкг/л, протопорфирин эритроцитов 70 мкг/дл эритроцитов). Средний гемоглобин (с

учетом двух сигм) у мальчиков 120 г/л и у девочек 115. Железодефицитной анемией признается состояние, при котором фиксируются не менее двух вышеперечисленных показателей обмена железа при уровне гемоглобина менее 115 г/л. Итак, выявление микроцитарной гипохромной анемии при микроскопии мазка периферической крови при низком содержании железа и ферритина в сыворотке крови служат надежными диагностическими признаками хронической железодефицитной анемии.

### **Клинические проявления**

Мышечная слабость, нарушения вкуса и обоняния - желание есть необычную пищу (мел, штукатурку, глину, бумагу, сырые овощи, лед, сухие крупы др.), вдыхать обычно неприятные запахи (бензин, керосин, лаки и краски, влажный пепел табака и др.), появление "заед" в углах рта, тусклый цвет волос и их "сечение", затруднение при глотании твердой и жидкой пищи, эпизоды недержания мочи - вот набор жалоб, с которыми появляется женщина средних лет. Далее выясняется, что менструальный цикл нарушен - выявляется гиперполименорея, нередко геморроидальные кровотечения. В анамнезе упоминаются несколько аборт и повторные роды с кровопотерей. При осмотре видны дистрофические изменения ногтей - они в форме ложек - койлонихии. Кожа и слизистые оболочки бледны. При длительной анемии у детей обнаруживаются дефекты иммунитета (частые простудные заболевания, гнойно-воспалительные изменения кожи и т.д.), расстройства памяти, нарушения интеллекта. У взрослых, особенно часто у пожилых, - кардиопатии с недостаточностью кровообращения.

Причина хронической железодефицитной анемии почти всегда - кровопотери, и желудочно-кишечный тракт занимает здесь первое место. Общее правило - анемия у мужчин всегда плохо, всегда опасно! Анемия у женщин - менее тревожно. Гинекологические кровопотери, обычно обильные и затянутые менструации - вторая по частоте причина малокровия, а у женщин - первая. В целях диагностики принято исследовать весь пищеварительный тракт, проводить осмотр полости рта, языка (телеангиоэктазии - болезнь Рандю-Ослера). Если в патогенез анемии вовлечен кишечник, то диагноз устанавливается только с помощью селективной ангиографии мезентериальных артерий). Проводится фиброскопия и биопсия слизистой оболочки пищевода (дивертикулы, рефлюкс-эзофагит, опухоли), желудка (язвы, полипы, опухоли, сосудистые аномалии), кишечника (дивертикулы - известен дивертикул Миккеля вблизи Трейцевой связки, воспалительные процессы, сосудистые поражения, опухоли, отсутствие части кишечника или желудка вследствие операций, "слепые" петли и карманы после неудачных резекций кишки). Пальцевое исследование прямой кишки - обязательная манипуляция по протоколу исследования больных анемиями. Столь же обязательны поиски кровососущих паразитов или их яиц в фекалиях. К редким причинам дефицита железа относятся изолированный легочный сидероз (аутоиммунный васкулит с кровотечением в легочную ткань) и механический гемолиз с потерей железа с мочей (гемосидерин) при оперативных хирургических дефектах протезирования клапанов сердца. Кровотечения в замкнутые полости также случаются редко, например, при эндометриозе с расположением циклически кровоточащего эндометрия в брюшной полости. Наиболее частая причина анемии у крепких рабочих - мужчин - геморроидальные кровотечения, о сути которых нередко впервые докладывает больному врач. У мальчиков-подростков неожиданной находкой случаются постбульбарные кровоточащие язвы двенадцатиперстной кишки.

Еще одна причина малокровия - проявление дефицита железа у девушек-подростков, когда реализуются сразу несколько причин: недополучение, вследствие недостатка

железа у матери, быстрый рост и появление менструаций. Это - хлороз, "бледная немочь". Быстро и хорошо лечится пероральным приемом железа.

## **Лечение**

Основные положения: хроническая железодефицитная анемия

- 1) никогда не требуется переливаний эритроцитов;
- 2) практически никогда не нужно парентеральное введение железа (внутримышечно и внутривенно);
- 3) нет необходимости ничего добавлять к препаратам железа внутрь - ни витаминов в инъекциях, ни соляной кислоты, ни глюкозы внутривенно, ни "стимуляторов кроветворения", ни пищевых добавок;
- 4) лечение проводится только длительным приемом препаратов двухвалентного железа внутрь в умеренных дозах, причем существенный прирост гемоглобина, в отличие от улучшения самочувствия, будет не скорым - через 4-6 недель

Обычно назначается любой препарат двухвалентного железа - чаще это сульфат железа - лучше его пролонгированная лекарственная форма, в средней лечебной дозе на несколько месяцев, затем доза снижается до минимальной еще на несколько месяцев, а затем (если причина малокровия не устранена), продолжается прием поддерживающей минимальной дозы в течение недели ежемесячно многие годы. Так, эта практика хорошо оправдала себя при лечении тардиферроном женщин с хронической постгеморрагической железодефицитной анемией вследствие многолетней гиперполименорреи - одна таблетка утром и вечером 6 месяцев без перерыва, затем одна таблетка в день еще 6 месяцев, затем несколько лет каждый день в течение недели в дни месячных. Это дисциплинирует пациенток, не дает забыть сроки приема препарата и обеспечивает нагрузку железом при появлении затянутых обильных месячных в период климакса. Бессмысленным анахронизмом является определение уровня гемоглобина до и после месячных.

При агастральной (гастрэктомия по поводу опухоли) анемии хороший эффект дает прием минимальной дозы препарата постоянно много лет и введение витамина B12 по 200 гамм в день внутримышечно четыре недели подряд каждый год пожизненно.

Беременным с дефицитом железа и малокровием (небольшое снижение уровня гемоглобина и числа эритроцитов физиологично вследствие умеренной гидремии и не требует лечения) назначается средняя доза сульфата железа внутрь до родов и в период кормления грудью, если у ребенка не возникнет диаррея, что обычно случается редко.

Практика срочной госпитализации таких беременных женщин в отделения патологии беременности, назначения переливаний эритроцитов, плазмы, железа в инъекциях, витаминов, глюкозы - порочна. Она грозит инфицированием женщин гепатитами, изоиммунизацией компонентами крови, аллергическими реакциями, ненужными затратами, психологической дизадаптацией беременных.

Профилактика железодефицитных анемий сводится к полноценному питанию с потреблением животных белков, мяса, рыбы, контролю за возможными заболеваниями, о которых сказано выше. Показатель благосостояния государства - причины железодефицитных анемий: у богатых она носит постгеморрагический характер, а у бедных - алиментарный.

## **Литература**

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва., "Медицина". 1985.
2. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. Москва., "Ньюдиамед", 1998, с. 37.
3. Conrad M.E. Iron Overloading Disorders and Iron Regulation. Seminars in Hematology. W.B. Saunders Company. 1998, v 35, n1, 1-4.
4. Umbreit J.N., Conrad M.E., Moore E.G. and Latour L.F. Iron Absorption and Cellular Transport: The Mobilferrin \ Paraferitin Paradigm. Seminars in Hematology. W.B. Saunders. 1998, 35, 1, 13-26.
5. Perkins Sherrie L. Normal blood and bone marrow values in humans. In Wintrobe's Clinical Hematology. eds Lee G.R., Foerster J., Lukens J., Paraskevas F., Greer J.P., Rodgers G.M. 10-th ed. 1998, v 2, p 2738-41, Williams & Wilkins.
6. Wharton B.A. Iron Deficiency in Children: Detection and Prevention. Review. British Journal of Haematology 1999, 106.