

Л.Б. Филатов

АНЕМИИ

Методическое пособие для врачей

Екатеринбург

Л.Б. Филатов Анемии. Методическое пособие для врачей. Екатеринбург. – 2006. – 91 с.

В работе рассмотрены вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения основных видов дефицитных анемий и дефицитных состояний. Большое внимание уделено **железодефицитной анемии**, занимающей первое место в структуре анемий по частоте, анализируется проблема диагностики и выявления причины заболевания.

Дан алгоритм дифференциальной диагностики **гипохромных анемий**.

Значительное место в работе занимают **мегалобластные анемии**, предложен алгоритм диагностики **витамин–В₁₂–дефицитной анемии** и **фолиево-дефицитной анемии**. Обосновывается важность своевременной диагностики: обратимость неврологических изменений при **витамин–В₁₂–дефицитной анемии** возможна лишь при оперативно начатой терапии. Ставится вопрос о необходимости скрининга **дефицита витамина В₁₂**.

Описаны этапы диагностики **нормохромных нормоцитных анемий**.

В разделе, посвящённом **анемии при хронических болезнях, хронической почечной недостаточности, эндокринной патологии** акцент сделан на специфике клинической картины. Особо выделены **анемии при костномозговой инфильтрации** (при опухолях, гематологических заболеваниях, метаболических болезнях, милиарном туберкулёзе, саркоидозе).

Часть работы отведена **гемолитическим анемиям**, особенностям их диагностики. Определён круг заболеваний, при которых может развиваться **шистоцитоз**. Углублённо представлена клиника и диагностика жизнеугрожающего без оперативно проведенного адекватного лечения заболевания – **тромботической тромбоцитопенической пурпуры**, относящейся к **тромботическим микроангиопатиям**, характеризующимся сочетанием **микроангиопатической гемолитической анемии с тромбоцитопенией**.

Актуальные темы **анемия при ВИЧ, при заболеваниях печени, у пожилых людей** кратко рассмотрены в приложениях.

Работа предназначена для терапевтов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Классификация анемий	5
Часть I. Гипохромные микроцитные анемии.....	6
1. Дефицит железа/ Железодефицитная анемия.....	6
1.1. Причины дефицита железа/ ЖДА.....	8
1.2. Клиника дефицита железа/ ЖДА	12
1.3. Диагностика дефицита железа/ ЖДА	15
1.4. Лечение дефицита железа/ ЖДА	19
2. Дифференциальная диагностика гипохромных анемий.....	28
Часть II. Гиперхромные/ макроцитные анемии	30
1. Дефицит витамина В ₁₂ / В ₁₂ -дефицитная анемия	30
1.1. Причины дефицита витамина В ₁₂	32
1.2. Клиника дефицита витамина В ₁₂	35
1.3. Диагностика дефицита витамина В ₁₂	38
1.4. Лечение дефицита витамина В ₁₂	43
2. Фолиеводефицитная анемия.....	47
2.1. Причины дефицита фолиевой кислоты	48
2.2. Клиника фолиеводефицитной анемии	48
2.3. Диагностика фолиеводефицитной анемии	49
2.4. Лечение фолиеводефицитной анемии.....	49
Часть III. Нормохромные нормоцитные анемии	51
1. Анемии вследствие сниженной продукции эритроцитов костным мозгом.....	52
1.1. Анемии со сниженной продукцией эритропоэтина	52
1.1.1. Анемия при хронической почечной недостаточности	52
1.1.2. Анемия при эндокринных заболеваниях	54
1.2. Анемии со сниженной чувствительностью к эритропоэтину	54
1.2.1. Анемия при хронических болезнях	54
1.2.2. Анемия при инфильтративных процессах	58
1.3. Анемии, вызванные костно-мозговой недостаточностью	59
1.3.1. Апластическая анемия.....	59
1.3.2. Парциальная красноклеточная аплазия	61
2. Гемолитические анемии	62
2.1. Общая характеристика ГА	62
2.2. Клиника гемолитической анемии	65
2.3. Диагностика гемолитической анемии	66
2.4. Шистоцитоз	68
2.5. Тромботическая микроангиопатия	69
2.6. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	70
Приложение 1 Анемия при ВИЧ	81
Приложение 2. Анемия при болезнях печени	82
Приложение 3. Анемия у пожилых	83

Приложение 4. Уровни доказательности рекомендаций	85
Список сокращений	86
Цитируемая литература.....	87

КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

АНЕМИЯ – снижение концентрации гемоглобина (Hb) в крови по сравнению с нормальным уровнем у людей данного возраста и пола¹. **Критерии анемии** Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2001 г.)²:

- мужчины: Hb < 130 г/л,
- женщины: Hb < 120 г/л.

Существуют различные **классификации анемий**, в основе одной из них – *причины* анемии:

1. **анемия вследствие кровопотери,**
2. **анемии вследствие недостаточной продукции эритроцитов костным мозгом,**
3. **анемии вследствие укорочения жизни эритроцитов при достаточной продукции их костным мозгом.**

В клинической практике широко используется деление анемий *по содержанию гемоглобина в эритроците* или *цветовому показателю* (последний показатель в настоящее время используется только в СНГ):

1. **гипохромные анемии,**
2. **нормохромные анемии,**
3. **гиперхромные анемии.**

В связи с широким внедрением в практику анализаторов крови применяется группировка анемий *в зависимости от объёма эритроцитов*, которая в значительной степени пересекается с предыдущей классификацией и часто с ней объединяется:

1. **микроцитные гипохромные,**
2. **нормоцитные нормохромные,**
3. **макроцитные гиперхромные.**

КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ ПО ТЯЖЕСТИ:

- **лёгкая:** Hb – 130/120 – 90 г/л;
- **средняя:** Hb – 70–90 г/л;
- **тяжёлая:** Hb < 70 г/л.

ЧАСТЬ 1. ГИПОХРОМНЫЕ МИКРОЦИТНЫЕ АНЕМИИ

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ:

1. железodefицитная анемия,
2. сидеробластные анемии,
3. анемия, связанная с нарушением синтеза или утилизации порфиринов: наследственные (эритропоэтические порфирии) и приобретённая (свинцовая интоксикация),
4. талассемии.

Первые три группы относятся к **анемиям с недостаточной продукцией эритроцитов**, четвёртая – к **анемиям с укороченным жизненным циклом эритроцитов** (гемолитическим анемиям).

При длительном течении нередко гипохромной и микроцитной становится **анемия при хронических болезнях (АХБ)**.

1. ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА/ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Частота дефицита железа – 5,6% (женщины до 50 лет – 14,8%, мужчины этой же возрастной группы – 1,1%, старше 50 лет – 0,9%) была выявлена в результате обследования 1296 человек (репрезентативная выборка была проведена среди жителей Каталонии)³.

ЖДА занимает первое место в структуре анемий по частоте.

Данные екатеринбургского городского гематологического центра: в 1999 году ЖДА была выявлена у 2720 человек (92,7%) из 2933 пациентов с диагнозом анемия, женщины составляют 96% больных с ЖДА. Возрастная структура этой группы больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЖДА ПО ВОЗРАСТУ

(по данным городского гематологического центра г. Екатеринбурга)¹

Возраст	Доля, %
15–30 лет	46
31–50 лет	34
51–65 лет	14
старше 65 лет	6

¹ Данные подготовлены Бачуриной Л.Г., врачом-гематологом городского гематологического центра г. Екатеринбурга

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА. – Общее содержание железа в организме человека регулируется контролируемым всасыванием железа в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкого кишечника. Необходимость регулирования связана с отсутствием у человека механизма выведения избыточного железа. **Всасываемость железа** из пищи варьируется от <1% до >50% в зависимости от потребности организма в железе. **Транспорт железа в крови** осуществляется трансферрином, затем оно передаётся в клетку с помощью белка–трансферринового рецептора, находящегося на мембране клеток. **Избыток железа** хранится в молекулах ферритина или в его нерастворимой форме – гемосидерине.

Физиологические потери железа в организме происходят в результате слущивания клеток эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). **Общее содержание железа в организме:** мужчины – 50 мг/кг, женщины – 42 мг/кг⁴, у мужчины с массой тела 80 кг – 4 г железа, у женщины с массой тела 55 кг – 2,3 г.

Данные о поступлении железа в организм, о его расходовании, формах, распределении в организме содержатся в таблицах 2–4.

Таблица 2

ПРИХОД/РАСХОД ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

Приход/Расход	Количество железа
Всасывается из пищи	не более 2 мг в сутки
Физиологические потери	1 мг в сутки
Menses	15–30 мг (30-60 мл крови)
Беременность	700–800 мг
Лактация	30 мг в месяц

Таблица 3

ФОРМЫ ЖЕЛЕЗА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В ОРГАНИЗМЕ⁵

Форма	Количество, мг/кг массы тела	
	мужчины	женщины
Ферритин	9	4
Гемосидерин	4	1
Трансферрин	< 1	< 1
Гемоглобин	31	31
Миоглобин	4	4
Дыхательные ферменты клеток	2	2

Таблица 4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ⁶

Ткань/орган/клетки (форма железа)	Количество железа, мг
Костный мозг	300
Макрофаги	600
Печень	1000
Плазма (трансферрин)	3
Мышцы (миоглобин)	300
Циркулирующие эритроциты (гемоглобин)	1800

1.1. ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА/ ЖДА**I. ПОТЕРЯ КРОВИ:**

- длительные и обильные месячные, метроррагии,
- кровопотеря из ЖКТ,
- почечные потери (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, мочекаменная болезнь),
- лёгочные потери (чаще – кровохаркание, может быть кровоизлияние в базальную мембрану альвеол при идиопатическом лёгочном гемосидерозе, синдроме Гудпасчера),
- носовые кровотечения,
- кровоточивость дёсен,
- донорство, кровопускание,
- гемодиализ.

II. ПОВЫШЕННЫЙ РАСХОД:

- пубертатный период,
- беременность,
- лактация.

III. ВРОЖДЁННЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА обусловлен недостаточным количеством железа, полученным от матери.

IV. НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ:

- целиакия (глютеновая болезнь),
- гастрэктомия с выключением двенадцатиперстной кишки,
- резекция тонкого кишечника.

V. НЕДОСТАТОК ЖЕЛЕЗА В ПИЩЕ (особенно важен у новорожденных).

Характеристика основных причин ЖДА по данным Британского общества гастроэнтерологов дана в таблице 5.

Таблица 5

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИЧИНЫ ЖДА⁷

Причина	Частота, %
Кровопотеря не из ЖКТ	
Менструация	20–30
Донорство	5
Гематурия	1
Носовые кровотечения	< 1
Кровопотеря из ЖКТ	
Кровопотеря после приёма аспирина	10–15
Карцинома толстого кишечника	5–10
Карцинома желудка	5
Язва желудка	5
Ангиодисплазия	5
Эзофагит	2–4
Эзофагиальная карцинома	1–2
Васкулярная эктазия антрального отдела желудка	1–2
Опухоли тонкого кишечника	1–2
Анкилостомоз	< 1
Карцинома прямой кишки	< 1
Нарушение всасывания	
Глютеновая болезнь	4–6
Гастрэктомия	< 5
<i>Helicobacter pylori</i>	< 5
Резекция кишечника	< 1
Избыточный рост бактерий	< 1

Рассмотрим подробнее некоторые причины дефицита железа.

ПОТЕРЯ КРОВИ

Потеря крови во время месячных, превышающих по продолжительности 4–5 дней (более 60 мл крови) или возникающих с интервалом менее 26 дней, ведёт к дефициту железа. При месячной кровопотере более 60 мл потеря железа будет превышать поступление его с пищей. *Пример:* если в период месячных теряется 40 мг железа/80 мл крови (при возможности возмещения в месяц 30 мг же-

леза), то дефицит железа в месяц составит 10 мг, в год – 120 мг, за 10 лет – 1200 мг. При массе тела 55 кг в организме женщины должно быть 2310 мг железа (55(кг)х42(мг/кг)). Следовательно, при рассмотренном объеме кровопотери за 10 лет организм потеряет половину необходимого запаса железа.

Потеря крови из ЖКТ – главная причина ЖДА у женщин в менопаузе и мужчин в развитых странах. **Причины кровопотери из ЖКТ:** язвы; эрозии; геморрой; опухоли; полипы; варикозно расширенные вены пищевода; грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; дивертикулы; дивертикул Меккеля; алкогольный гастрит; ангиодисплазия (может быть в любой части ЖКТ, но чаще всего – в слепой кишке или в восходящем отделе толстого кишечника); сосудистая эктазия антрума (необходимо гистологическое подтверждение); диффузная гипертрофия слизистой желудка (болезнь Менетрие); инвазия *Ancylostoma duodenale*; кровопотеря, вызванная лекарством. Кровотечения, спровоцированные аспирином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), не всегда возникают при наличии язвы, хроническая кишечная кровопотеря связана с повышением проницаемости стенки тонкого кишечника.

Потеря крови при гемодиализе. – Ежегодная потеря крови во время гемодиализа и забора крови для тестирования может достигать 2500 мл⁸.

НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА

Целиакия (глютеновая болезнь) – хроническое наследственное прогрессирующее заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью белка (глутена) клейковины злаков с развитием диффузной атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника и связанного с ней синдрома малабсорбции (нарушения всасывания). Целиакия часто возникает без симптомов со стороны ЖКТ (атипичная форма), отношение типичных симптомов к атипичным 1:2,5. Анемия может быть единственным проявлением болезни. **Частота возникновения целиакии в большинстве районов мира** составляет 1 случай на 100–300 человек⁹. **Отношение диагно-**

стированных к недиагностированным случаям целиакии в Европе колеблется от 1:5 до 1:13¹⁰. Ежегодное выявление случаев целиакии в течение года в г. Санкт – Петербурге – от 2 до 5 человек¹¹. Частота выявления целиакии в результате скрининга, проведённого в группе из 28 тысяч человек в странах Европы, – 1 больной на 184 человека¹².

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА:

- **повышенное потребление железа:** беременные, кормящие женщины, подростки (быстрый рост);
- **приём лекарств:** аспирин, другие НПВП (например, ибупрофен), кортикостероиды;
- **особенности питания:** вегетарианство, диеты;
- **интенсивная физическая нагрузка:** бег, плавание на длинную дистанцию.

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА:

I ЭТАП (прелатентный) – расходуется резервный фонд железа:

- концентрация железа в сыворотке в норме;
- снижение концентрации ферритина в сыворотке.

II ЭТАП (латентный) – клинический дефицит железа:

- **снижается тканевое и транспортное железо:**
 - снижение концентрации железа в сыворотке;
 - повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС);
- **появляются симптомы тканевого дефицита железа.**

III ЭТАП – железodefицитная анемия.

1.2. КЛИНИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА/ ЖДА

I. Анемический синдром:

- слабость, утомляемость;
- одышка, сердцебиение при нагрузке;
- головокружение, потемнение в глазах при быстром вставании и в душном помещении;
- пульсация в висках, шее;

- головная боль;
- возможно ослабление внимания, ухудшение памяти, снижение умственной работоспособности;
- утяжеляется течение ишемической болезни сердца;
- бледность кожи и слизистых;
- систолический шум при аускультации сердца;
- “шум волчка” на ярёмной вене.

II. Сидеропенический синдром:

- извращение вкуса, обоняния;
- **кожа:** сухость, трещины на кончиках пальцев, подошвах;
- **рот:** трещины в углах рта;
- **язык:** может быть покраснение кончика языка, трещины;
- **волосы:** тусклые, секутся, возможно – выпадение;
- **ногти:** слоятся, поперечная исчерченность, волнистость после маникюра, койлонихии;
- **зубы:** темнеет эмаль, развивается кариес, крошатся;
- **ЖКТ:** дисфагия;
- **мышцы:** мышечная слабость, неспособность удерживать мочу при смехе, кашле;
- субфебрилитет (иногда);
- отёки ног;
- голубые склеры.

У части больных с железодефицитной анемией описывается связь с синдромом “беспокойных ног” (Restless Legs Syndrome), который характеризуется потребностью двигать ногами из-за возникающего в них ощущения дискомфорта, в основном в вечернее и ночное время¹³.

Результаты лабораторных исследований:

- *гипохромия эритроцитов* (цветовой показатель $< 0,8$ или снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) < 24 пг);
- *микроцитоз:* снижение среднего объёма эритроцита (MCV) < 85 фл – фемтолитр (10^{-15} литра);
- *увеличение показателя распределения эритроцитов по объёму* (RDW) $> 16\%$;

- *лейкопения* до $3,0 \times 10^9$ л (иногда);
- *тромбоцитоз* (у больных с существенной кровопотерей);
- *тромбоцитопения* (чаще возникает у детей и подростков, но может встречаться и у взрослых);
- *ретикулоциты* (количество чаще нормальное, может быть повышенным после кровотечения/ в начале терапии препаратами железа);
- *снижение концентрации железа в сыворотке*;
- *увеличение ОЖСС*;
- *снижение концентрации ферритина в сыворотке*;
- *повышение растворимых трансферриновых рецепторов (РТР)*, имеет значение для диагностики дефицита железа при беременности и дифференциальной диагностики с анемией при хронических болезнях (тест мало доступен в нашей стране);
- *увеличение концентрации цинк-протопорфирина эритроцитов* (тест мало доступен в нашей стране);
- *снижение количества сидеробластов в костном мозге* < 15%.

ЖДА – ГИПОХРОМНАЯ МИКРОЦИТНАЯ АНЕМИЯ, характеризующаяся:

- **снижением концентрации железа в сыворотке,**
- **увеличением ОЖСС,**
- **снижением концентрации ферритина в сыворотке.**

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Критерии анемии при беременности ВОЗ:

- **анемия:** Hb < 110 г/л;
- **тяжёлая анемия:** Hb < 70 г/л;
- **очень тяжёлая анемия** (неотложное состояние с риском развития застойной сердечной недостаточности): Hb < 40 г/л.

Критерии анемии при беременности Американских центров по профилактике и лечению болезней (The American Centers for Disease Control and Prevention, 1998 г.):

- **первый триместр:** Hb < 110 г/л, гематокрит < 33%,
- **второй триместр:** Hb < 105 г/л, гематокрит < 32%,
- **третий триместр:** Hb < 110 г/л, гематокрит < 33%.

Важно выявить наличие анемии и оценить запасы железа в организме в первом триместре, так как во втором и третьем тримест-

ре концентрация ферритина не достоверна – остаётся нормальной даже при наличии признаков дефицита железа в костном мозге. Тесты для определения сывороточного железа и ОЖСС также имеют низкую чувствительность при беременности. Для диагностики может быть полезным определение растворимых трансферриновых рецепторов или концентрации цинк-протопорфирина эритроцитов, но эти тесты пока мало доступны в нашей стране.

Частота ЖДА в период беременности: в России – 38,9%¹⁴; в развитых странах – 23%¹⁵.

ОСЛОЖНЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

I. Потенциальные последствия дефицита железа в возрастной группе от 12 до 19 лет¹⁶:

- снижение выносливости, устойчивости к физическим нагрузкам;
- ухудшение работоспособности;
- нарушение температурной регуляции;
- ослабление иммунитета;
- повышенный риск инфекций;
- проблемы роста и развития;
- ослабление когнитивных функций и памяти;
- ухудшение успеваемости в школе;
- увеличенная абсорбция свинца и кадмия;
- возрастает риск развития осложнений при беременности, включая преждевременные роды, замедленный рост плода.

II. Возможные последствия дефицита железа при беременности, во время и после родов¹⁷

- хроническая плацентарная недостаточность, связанные с ней хроническая гипоксия и синдром задержки внутриутробного развития плода (18–24%);
- угроза невынашивания и преждевременных родов (11–42%);
- гестоз (40–50%);
- нарушение сократительной активности матки (10–15%);
- несвоевременное излитие околоплодных вод (8–10%);
- гипотонические кровотечения (7–8%);
- возрастает риск гнойно-воспалительных осложнений (эндометрит – 12%, мастит – 2%);
- гипогалактия (38%).

1.3. ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА/ЖДА

ПЕРВЫЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:

выявление факторов риска, симптомов, причин дефицита железа/ЖДА.

I. ТЩАТЕЛЬНЫЙ РАССПРОС ПАЦИЕНТА

Вопросы, которые следует задать пациенту:

А. Определение давности дефицита железа/ЖДА (дефицит железа/ЖДА в раннем детстве, школе, подростковом периоде, во время беременности).

1. Была ли анемия раньше? Проводилось ли лечение препаратами железа?

2. Был ли эффект от терапии? (Если нет – следует удостовериться в наличии дефицита железа, исключить талассемию).

3. Ели ли Вы в детстве/ во время беременности землю, глину, песок, уголь, мел?

4. Было ли в детстве ночное недержание мочи (у девочки)?

В. Выявление факторов риска/причин развития дефицита железа/ЖДА:

1. Есть ли анемия у Вашей матери? Если есть, то какая?

2. Каким по счёту ребёнком у своей матери Вы родились? Если не первым, то какая разница в возрасте между Вами и старшими братьями/ сёстрами?

3. Сколько дней продолжаются месячные? Их интенсивность? Интервал между ними?

4. Сколько было родов? Какой между ними интервал?

5. Есть ли кровоточивость дёсен при откусывании пищи, чистке зубов? Как часто? Сколько лет?

6. Бывают ли носовые кровотечения? Как часто? Сколько лет?

7. Была ли когда-нибудь рвота “кофейной гущей”, мелена?

8. Замечали ли кровь в кале?

9. Бывает ли кровавая или чёрная моча?

10. Не было ли кровохарканья?

11. Не являетесь ли Вы донором?

12. Принимали ли Вы аспирин или другие нестероидные противовоспалительные препараты?

13. Соблюдаете ли Вы какую-либо диету?

14. Не проводилась ли Вам гастрэктомия? Резекция желудка?

С. Выявление симптомов дефицита железа/ЖДА:

1. Существует ли у Вас потребность есть мел, крупы, сырые макароны, тесто, золу, пепел (от жжёной бумаги, сигарет), резину?

2. Нравятся ли Вам необычные запахи (например, бензина, ацетона, краски, выхлопных газов, извести, хлорки, сырости)?

3. Возникают ли у Вас трещины в углах рта?

4. Есть ли потребность запивать сухую пищу?

5. Не слоятся и не ломаются ли Ваши ногти?

6. Выпадают ли у Вас волосы?

7. Зубы не ломаются и не крошатся?

8. Удерживаете мочу при смехе и кашле?

II. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРОСА

(уточнение причины дефицита железа/ЖДА):

1. Наличие 3 и более старших братьев/сестёр и/или разница в возрасте со старшим братом/ сестрой менее 3 лет.

2. Установление источника кровопотери (ответы на вопросы II.1–9):

2.1. обильные, частые месячные (> 4–5 дней (> 60 мл крови) или интервал < 26 дней);

2.2. роды: 4 и более родов/ интервал между родами < 3 лет;

2.3. кровоточивость носа (необходимо учитывать продолжительность);

2.4. кровоточивость дёсен;

2.5. рвота “кофейной гущей”, мелена;

2.6. геморрой, кровь в кале;

2.7. моча красного или чёрного цвета;

2.8. кровохаркание;

2.9. донорство (продолжительность и частота сдачи крови);

2.10.гемодиализ.

3. Приём противовоспалительных препаратов.

4. Дефицит железа в пище (диета, вегетарианство).
5. Гастрэктомия, резекция желудка.

III. ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА.

Лабораторные тесты диагностики дефицита железа/ЖДА:

1. концентрация железа в сыворотке,
2. ОЖСС,
3. концентрация ферритина в сыворотке,
4. растворимые трансферриновые рецепторы в сыворотке.

ДИАГНОЗ ЖДА устанавливается при наличии у больного анемии с клиническими и/или лабораторными признаками дефицита железа.

Если при расспросе **не выявлена причина дефицита железа/ЖДА**, необходим переход ко второму этапу диагностики, цель которого (поиск и уточнение причины) обусловлена вторичностью дефицита железа/ЖДА.

ВТОРОЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ:

поиск/подтверждение причины дефицита железа/ЖДА

I. СКРИНИНГ ГЛЮТЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ – все пациенты с ЖДА (уровень доказательности B – см. приложение 4)¹⁸.

При выявлении эндомизиальных антител или при невозможности исследования диагноз подтверждается биопсией тонкого кишечника при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС).

II. ИССЛЕДОВАНИЕ ЖКТ:

1. Мужчины любого возраста и женщины в менопаузе – исследование проводить обязательно¹⁹:

- ФКС или ирригоскопия (уровень доказательности A)²⁰.

Примечание: ФКС имеет преимущество в обнаружении ангиодисплазии и позволяет сделать биопсию в любом месте, ирригоскопия является приемлемым альтернативным методом исследования (уровень доказательности B)²¹.

- ФГДС (уровень доказательности A)²².
2. Женщины до менопаузы:
- ФГДС (при наличии соответствующей симптоматики).

- ФКС (при наличии симптомов, семейном анамнезе (два близких родственника с диагнозом карцинома толстого кишечника или один родственник, заболевший до 45 лет)) (уровень доказательности В)²³.

Примечание: при выявлении патологии (за исключением карциномы и глютеновой болезни) посредством ФГДС необходимо делать ФКС, так как нередко имеется сочетанная патология верхних и нижних отделов ЖКТ.

3. Пациентам с персистенцией ЖДА при терапии препаратами железа и коррекции возможных причин дефицита железа (меноррагии, донорство, диета) рекомендуется проводить ФГДС + ФКС.

4. Осмотр проктолога необходим всем больным, но в большинстве случаев он может быть отсрочен до ФКС.

5. Отмена НПВП с последующим мониторингом уровня гемоглобина. Эта мера не всегда быстро приводит к купированию проявлений хронического воспаления тонкого кишечника. Если отмена невозможна, целесообразен перевод на ингибиторы циклооксигеназы-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб), это уменьшит побочный эффект. Однако, их использование не устраняет полностью развитие энтеропатии.

6. Рентгенологическое исследование тонкого кишечника используется редко, исключение составляет подозрение на болезнь Крона.

7. Если пациент был в Средней Азии, странах Закавказья или в тропических странах, необходим анализ кала на яйца гельминтов для исключения инвазии *Ancylostoma duodenale*.

8. Колонизация *Helicobacter pylori* может нарушать всасывание железа и приводить к ЖДА. Если при ФГДС и ФКС патологии не выявлено, может быть решён вопрос об эрадикации *H. pylori* (уровень доказательности С)²⁴.

9. При негативных результатах ФГДС и ФКС для исследования тонкого кишечника применяется капсульная эндоскопия.

10. В случае развития зависимой от переливания крови ЖДА необходимы следующие исследования:

- мезентериальная ангиография для обнаружения сосудистых изменений,

- диагностическая лапаротомия с внутриоперационной эндоскопией.

Примечание: исследование кала на скрытую кровь не имеет значимости при диагностике ЖДА из-за низкой чувствительности и специфичности.

III. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕК:

1. Общий анализ мочи рекомендован для всех пациентов с ЖДА, так как 1% больных имеет опухоль мочевыводящих путей,

2. Если в моче обнаружена микрогематурия – УЗИ почек, при необходимости проводится внутривенная урография и/или компьютерная томография.

3. Анализ мочи на гемосидерин.

IV. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЁГКИХ:

1. Анализ мокроты на гемосидерин (при отсутствии мокроты – исследование промывных вод бронхов на гемосидерин) необходим при наличии лёгочной симптоматики в сочетании с дефицитом железа, либо в случае неясного источника кровопотери при дефиците железа;

2. В особо трудных случаях – биопсия лёгкого с целью выявления идиопатического лёгочного гемосидероза.

1.4. ЛЕЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА/ ЖДА

Принцип 1: Невозможно вылечить ЖДА продуктами питания!²⁵

Принцип 2: Необходимо лечить причину ЖДА.

I. Уменьшение кровопотери при месячных, возможные причины которой:

- патология свёртывающей системы крови (тромбоцитопатия, болезнь Виллебранда), этот вид кровопотери может быть единственным её симптомом, для диагностики необходима гемостазиограмма и консультация гематолога;
- гинекологическая патология (эндометриоз, вагинит, дисплазия эндометрия, опухоли и др.).

II. Коррекция диеты.

Рекомендации ВОЗ по питанию (2001 год):

- отложить употребление чая, кофе, какао на 1–2 часа после еды;
- включать в питание соки, клубни, капусту, морковь, цветную капусту;
- молочные продукты употреблять между приёмами пищи;
- пищу, содержащую ингибиторы абсорбции железа, целесообразно сочетать с продуктами с низким содержанием железа (хлеб, кукурузные хлопья с чаем или молочными продуктами).

Улучшают всасываемость негемового железа:

- гемовое железо;
- аскорбиновая кислота (фрукты, соки, картофель, овощи);
- ферментация (брожение как процесс приготовления) пищи, проращивание зерна снижают количество фитатов, увеличивают биодоступность железа;
- тепловая обработка (варка, тушение, жарение) существенно увеличивает высвобождение негемового железа из овощей.

Ингибиторы абсорбции негемового железа:

- фитаты (в злаковых отрубях, крупах, бобовых, орехах, семечках);
- пища с высоким содержанием инозитола (арахисовое масло, цельные зерна, молоко, дрожжи, мускусная дыня, цитрусовые);
- фенолические соединения связывающие железо (в чае, кофе, какао, в некоторых приправах (орегано), красном вине, ягодах, яблоках);
- кальций в больших количествах (молоко более 1 л в день, молочные продукты).
- газированные напитки.

Хорошо подобранная вегетарианская диета обеспечивает организм железом в достаточном количестве!

III. Отмена аспирина, НПВП, если это возможно.

IV. Оперативное лечение опухолей, полипов ЖКТ, геморроя.

IV. Дегельминтизация.

V. Эрадикация антибиотиками *H. pylori*.

VI. Исключение пищи, содержащей глютен, при целиакии (глютеновой болезни).

Принцип 3: Главный метод лечения – пероральные препараты железа.

Сульфат железа(II) является классическим препаратом, выпускается депо-форма, характеризующаяся медленным высвобождением препарата. В некоторых препаратах содержатся добавки для улучшения всасывания (аскорбиновая кислота, серин, мукопротеоза) или фолиевая кислота для применения во время беременности.

Глюконат и **фумарат железа(II)** обладают лучшей переносимостью, но худшим всасыванием.

Солевые препараты железа(II) рекомендуется принимать натощак и запивать водой или соком. **Чай, кофе, какао, кола, молоко ухудшают всасывание железа!**

В последнее время появились препараты **полимальтозного комплекса гидроокиси железа(III)**, всасывание железа в этом случае не зависит от приёма пищи, они характеризуются хорошей переносимостью.

Режим: 100–200 мг элементарного железа в день.

Принцип 4: Нельзя прекращать лечение немедленно после нормализации уровня гемоглобина!

Продолжительность терапии:

1. До нормализации уровня гемоглобина, затем в течение 3 месяцев до восполнения запасов железа в половинной дозе.
2. При сохранении признаков тканевого дефицита железа терапию следует продолжать до полугода.
3. После трёх месяцев поддерживающей терапии целесообразно проверить содержание железа, ферритина, ОЖСС (оптимальное содержание ферритина – не менее 50 пг/л).
4. Если причиной кровопотери являются месячные, в дальнейшем лечение проводят в течение недели после каждых месячных.

Данные об основных группах пероральных препаратов железа представлены в таблице 6.

Таблица 6

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

Добавки	Препарат	Форма	Доза, мг железа
Сульфат железа (II)			
–	Ферроградумет	таблетка	105
–	Гемофер пролонгатум	таблетка	105
Аскорбиновая кислота	Сорбифер Дурулес	таблетка	100
Аскорбиновая кислота	Ферроплекс	таблетка	10
Аскорбиновая кислота Фолиевая кислота (350 мкг)	Гино- тардиферрон	таблетка	80
Витаминный комплекс	Фенюльс	капсула	45
Мукопротеаза	Тардиферрон	таблетка	80
Серин	Активферрин	капсула капли сироп	34,5/ капс. 0,53/ кап. 34/5 мл
Фолиевая кислота (500 мкг) Витамин В ₁₂ (300 мкг) Серин	Активферрин комполитум	капсула	34,5/ капс.
Фолиевая кислота (5 мг) Витамин В ₁₂	Ферро- фольгамма	капсула	37
Глюконат железа (II)			
Глюконат марганца Глюконат меди	Тотема	ампула per os	50
–	Ферронал-35	сироп	35/ 5 мл
Фумарат железа (II)			
Фолиевая кислота (500 мкг)	Ферретаб	капсула	50
–	Хеферол	капсула	100
Полимальтозный комплекс гидроокиси железа (III)			
Фолиевая кислота (350 мкг)	Мальтофер-фол	таблетка	100
–	Мальтофер	таблетка капля сироп	100 2,5/кап. 50/ 5 мл
–	Феррум Лек	таблетка сироп	100 50/ 5 мл

Противопоказания для применения препаратов железа: гемо-сидероз, гемохроматоз, нарушения утилизации железа (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия), повышенная восприимчивость к препаратам железа.

Побочные действия препаратов железа: тошнота, рвота, боли в эпигастрии (как правило, дозозависимые), понос, запоры.

При появлении побочных эффектов рекомендуется:

1. приём препарата после еды;
2. уменьшение дозы;
3. если нет эффекта от п.1 и п.2 – замена препарата.

Побочные эффекты зависят от дозы препарата железа.

Взаимодействие с другими препаратами: препараты железа ухудшают всасывание тетрациклинов, д-пенициламина.

ПОКАЗАНИЯ К ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ ЖЕЛЕЗА:

- нарушение всасывания железа:
 - целиакия,
 - обширная резекция тонкой кишки,
 - гастрэктомия с выключением двенадцатиперстной кишки;
- непереносимость пероральных препаратов;
- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- неукротимая рвота беременных;
- нарушение глотания.

Характеристика парентеральных препаратов железа дана в таблице 7. Полимальтоза и полиизомальтоза являются изомерами. Полимальтоза вызывает меньше побочных реакций, в том числе и анафилактических.

Таблица 7

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Препарат	Химическое название	Форма/ содержание железа	Режим
Феррум-Лек	Полиизомальтозный комплекс гидроокиси железа III (Декстран железа)	2 мл/ 100 мг	в/м 100– 200 мг в день

Препарат	Химическое название	Форма/ содержание железа	Режим
Мальтофер	Полимальтозный комплекс гидроокиси железа III (Декстрин железа)	2 мл/ 100 мг	в/м 100–200 мг в день
Венофер	Сахарозный комплекс гидроокиси железа III (Сахарат железа)	5 мл/ 100 мг	в/в 100–200 мг 2–3 раза в неделю

Доза парентеральных препаратов железа: рассчитывается по формуле (для массы тела больного >35 кг):

$$A = \frac{M \times (150 - Hb) \times 0,24 + 500}{100}$$

где А – количество ампул, М – масса тела больного, Hb – гемоглобин больного.

Пример: больному с массой тела 60 кг и гемоглобином 80 г/л потребуется 15 ампул:

$$A = \frac{60 \times (150 - 80) \times 0,24 + 500}{100} = 15,08$$

Зависимость дозы внутривенного применения препаратов железа от массы тела больного и уровня гемоглобина отражена в таблице 8.

Таблица 8

ВНУТРИВЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Масса тела, кг	Общее количество ампул			
	Hb–60 г/л	Hb–75 г/л	Hb–90 г/л	Hb–105 г/л
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10,0	9,0
40	13,5	12,0	11,0	9,5
45	15,0	13,0	11,5	10,0
50	16,0	14,0	12,0	10,5

Масса тела, кг	Общее количество ампул			
	Нв–60 г/л	Нв–75 г/л	Нв–90 г/л	Нв–105 г/л
55	17,0	15,0	13,0	11,0
60	18,0	16,0	13,5	11,5
65	19,0	16,5	14,5	12,0
70	20,0	17,5	15,0	12,5
75	21,0	18,5	16,0	13,0
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17,0	14,0
90	24,5	21,5	18,0	14,5

Внутримышечные препараты железа применяются по 100 мг ежедневно. При первом введении проводится **тест**: вводится 1/4–1/2 дозы, при отсутствии реакции через 15 минут вводится оставшаяся часть препарата. **Максимальная разовая доза** – 200 мг. **Общая доза** не должна превышать рассчитанное количество ампул. **Побочные эффекты**: боль, покраснение в месте инъекции, при неправильной технике введения остаётся локальный гемосидероз, анафилактические реакции, возможно – риск развития саркомы.

Внутривенные препараты железа вводятся по 100–200 мг 2–3 раза в неделю посредством инфузии или внутривенной инъекции. При первом введении проводится **тест**: вводится 1–2,5 мл (20–50 мг) при отсутствии побочных эффектов в течение 15 минут вводится оставшаяся доза. Должны быть доступны средства сердечно-лёгочной реанимации. **Максимальная разовая доза** для инъекции – 200 мг, для инфузии – 7 мг/кг, но не более 500 мг. **Побочные эффекты**: тошнота, гипотония, судороги, очень редко – анафилактические реакции.

ПОКАЗАНИЯ К ГЕМОТРАНСФУЗИЯМ:

- Риск сердечно-сосудистой нестабильности (особенно, если необходима эндоскопия до получения эффекта от лечения препаратами железа).
- Срочная подготовка к родам, оперативному вмешательству.

ТЕРАПИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ имеет некоторые особенности (табл. 9).

Таблица 9

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Диагноз	Режим терапии	Продолжительность терапии
Дефицит железа ²⁶	60 мг железа + 0,4 мг фолиевой кислоты ежедневно	С начала беременности до родов
ЖДА ²⁷	120 мг железа + 0,4 мг фолиевой кислоты ежедневно	С начала беременности до родов и 3 месяца – после
Низкий уровень ферритина	60 мг железа + 0,4 мг фолиевой кислоты ежедневно	С 20 ^{-ой} недели
Группа риска	60 мг железа + 0,4 мг фолиевой кислоты ежедневно	С 20 ^{-ой} недели

ГРУППА РИСКА. – Факторы, определяющие группу риска (при невозможности определения концентрации ферритина):

- анемия или симптомы дефицита железа в анамнезе,
- повторная беременность с интервалом менее 3 лет,
- многоплодие,
- продолжительность месячных > 5 дней/ интервал < 26 дней,
- родившиеся 4-ым и далее ребёнком,
- донорство и т.д.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ. – Большое значение имеет адекватная оценка результатов лечения ЖДА (табл. 10).

Таблица 10

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Результат терапии/ исследование	Продолжительность терапии
Уменьшение мышечной слабости	48 часов
Ретикулоцитоз	5 ^{-ый} –12 ^{-ый} дни
Увеличение гемоглобина, иногда скачкообразное	3 недели
Нормализация уровня гемоглобина	5–6 недель
Контроль ферритина	2–3 месяца

Тактика при отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение 4–6 недель. Необходимо определить причину:

1. *неправильный диагноз* (другие гипохромные анемии),
2. *наличие воспаления,*

3. *продолжающаяся потеря крови,*
4. *нарушение всасывания железа в тонком кишечнике,*
5. *нерегулярный приём из-за побочных действий лекарства.*

При нарушении всасывания и непереносимости препаратов железа показан переход к терапии парентеральными препаратами. Если причина отсутствия эффекта неясна, следует возобновить поиск источника кровопотери (исключить лёгочный гемосидероз, кровопотерю с мочой, кровопотерю в замкнутые полости (гломеральные опухоли, эндометриоз), кровопотеря из тонкого кишечника). При наличии воспаления целесообразно подключить антибактериальную или противовоспалительную терапию.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА показана:

1. **женщинам с обильными месячными и полименореей** (в течение 7 дней после месячных);
2. **при беременности в группе риска** (см. подробнее табл. 10).
3. **регулярным донорам, особенно женщинам** (в течение 2 недель после забора крови).

2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ

Алгоритм дифференциальной диагностики гипохромных анемий – рисунок 1. Оценка концентрации ферритина в сыворотке и определение растворимых трансферриновых рецепторов позволяют дифференцировать ЖДА и анемию при хронических болезнях (АХБ), выявлять их сочетание (табл. 11). Сравнительная характеристика железодефицитной анемии и анемии при хронических болезнях дана в таблице 12.

Таблица 11
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖДА И АХБ²⁸

Биохимически или клинически доказанное воспаление		
Насыщение трансферрина < 16 %		
Исследование Диагноз	Концентрация ферритина, нг/мл	Определение РТР
ЖДА	< 30	
АХБ+ЖДА	30–100	РТР/ log ферритина > 2

АХБ	30–100	РТР/ log ферритина<1
АХБ	> 100	

Таблица 12

ХАРАКТЕРИСТИКА ЖДА И АХБ²⁹

Показатель	ЖДА	АХБ
Концентрация железа в сыворотке	Снижен	Снижен
ОЖСС	Повышена	Норма/Снижена
Концентрация ферритина в сыворотке	Снижен	Норма/Повышен
Трансферрин	Повышен	Снижен/Норма
Насыщение трансферрина	Снижено	Снижено
Растворимые трансферриновые рецепторы	Повышен	Норма
Соотношение РТР/log ферритина	> 2	< 1
Уровень цитокинов	Норма	Повышен



Рисунок 1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ

ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Бэйн Б.Дж., Гунта Р. Справочник гематолога. А–Z – М.: Изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 280 с.
- ² Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. World Health Organization, 2001.
- ³ Altes A.A.H. et al. Iron deficiency and iron overload in an adult population of Catalonia// Hematology J. 2004, Suppl. abstr.680: p.232.
- ⁴ Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. CDC. MMWR. Recommendations and Reports 1998; 47, No. RR–3.
- ⁵ Там же.
- ⁶ Andrews N.C. Disorders of iron metabolism// N. Engl. J. Med. 1999; 341(26): 1986–1995.
- ⁷ Goddard A.F. et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology, 2005.
- ⁸ Commentary on Guideline 6: Assessing and optimizing iron stores// Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14, Suppl.5: 14–15.
- ⁹ Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE), 2005.
- ¹⁰ Бельмер С.В. и др. Целиакия: состояние проблемы// Лечащий врач 2003; № 6; Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов, 2005.
- ¹¹ <http://celiac.spb.ru/inform.htm>
- ¹² Там же.
- ¹³ Silber M.H, Richardson J.W. Multiple blood donations association with iron deficiency in patients with restless legs syndrome// Mayo Clin. Proc. 2003; 78: 52–54.
- ¹⁴ Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. World Health Organization 2001; Соколова М.Ю., Никонов А.П. Железодефицитная анемия у беременных и её лечение гино-тардифероном// Тер. арх. 2003; Т.75(7): 87–88.
- ¹⁵ Schaefer R. и др. Информационный бюллетень по препаратам железа. Рекомендации по лечению железодефицитной анемии// Гем. и трансф. 2004; Т.49(4): 40–47.
- ¹⁶ Iron deficiency anemia// in: Guidelines for Adolescent Nutrition Services. Stang J., Story M. (eds). Ch.9, 2005: 101–108.
- ¹⁷ Орджоникидзе Н.В. Стратегия и тактика ведения беременных и родильниц с анемией// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; Т.2(5–6).
- ¹⁸ Goddard A.F. et al. Указ соч. BSG Guidelines in Gastroenterology, 2005.
- ¹⁹ Там же.
- ²⁰ Там же.
- ²¹ Там же.
- ²² Там же.
- ²³ Там же.
- ²⁴ Там же.
- ²⁵ Идельсон Л.И., Воробьёв П.А. Железодефицитные анемии/ Руководство по гематологии. Т.3/ Под ред. А.И. Воробьёва. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
- ²⁶ Stoltzfus R.J., Dreyfuss M.L. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. INACG.
- ²⁷ Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease// N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1011-1023.
- ²⁸ Там же.
- ²⁹ Там же.