

Современная тактика лечения железodefицитной анемии

С.Н. Гайдукова, С.В. Выдыборец

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Рассмотрен современный взгляд на проблему железodefицитной анемии (ЖДА) с точки зрения эпидемиологии, этиологии, патогенеза, представлены современные методы лабораторной диагностики ЖДА. Изложены представления о метаболизме железа в организме и патогенетические механизмы формирования клинических и лабораторных симптомов. Обсуждается диагностическое значение лабораторных методов, применяемых для диагностики ЖДА. Сделан вывод о комплексном подходе при лабораторной диагностике ЖДА. В статье авторы объясняют механизмы низкой эффективности лечения ЖДА и предлагают способы решения проблемы с учетом опубликованных последних научных исследований. В статье затронуты вопросы имплементации Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Железodefицитная анемия» в практическую деятельность.

Ключевые слова: железodefицитная анемия, обмен железа, препараты железа, лечение.

От дефицита железа в мире страдает 1/5 часть человечества, особенно женщины детородного возраста и дети [1, 2, 4]. Крайним проявлением железodefицитного состояния является развитие железodefицитной анемии (ЖДА) [6, 12]. Удельный вес ЖДА в структуре всех анемий составляет около 80% [1, 2, 6]. В Украине распространенность ЖДА составляет 1011,83 на 100 тыс. взрослого населения, а заболеваемость – 164,11 на 100 тыс. [3]. Клинические проявления ЖДА настолько разнообразны, что, несмотря на давнюю историю изучения, сегодня остается актуальной проблема ее диагностики [4–7, 11, 12]. Практика показывает, что врачи практического здравоохранения если и знакомы с основными методами лабораторной диагностики ЖДА, то недостаточно умело их используют, а полученные результаты не всегда правильно интерпретируют. Такое недостаточное знание сопровождается назначением дополнительных исследований, зачастую дорогостоящих, потерей драгоценного времени на диагностические поиски, что отдалает во времени назначение патогенетически обоснованного лечения.

Цель исследования: обобщить и систематизировать данные литературы относительно основных методов диагностики ЖДА, их применения, продемонстрировать практическое значение и определить современную стратегию лечения в соответствии с рекомендациями Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Железodefицитная анемия».

Для проведения какого-либо диагностического поиска врач должен четко представлять причины, патогенетические механизмы развития и клинические проявления (как классические, так и нетипичные) того или иного заболевания. Все это в полной мере может быть интерполировано на дефицит железа (ДЖ). Поэтому важно вспомнить основные моменты относительно метаболизма железа в организме. У взрослого человека содержится 4–6 г железа (50 мг/кг массы у мужчин и 35 мг/кг у женщин). У доношенных новорожденных содержание железа составляет 70–75 мг/кг массы

тела [6]. Поступление экзогенного железа в организм осуществляется за счет его усвоения из пищевых продуктов. Физиологическая потребность в железе состоит из компенсации его потерь с калом, мочой, потом, а также расходов на синтез гемоглобина, обеспечение деятельности энзимов, обновление запасов в виде депо.

Все железо, которое содержится в организме, условно можно разделить на:

- функциональное – входящее в состав эритрокариоцитов костного мозга и циркулирующих эритроцитов, ферментов и миоглобина;
- транспортное – связанное с трансферрином;
- депонированное – связанное с ферритином и гемосидерином;
- железо, образующее лабильный пул.

Данные о структуре фонда железа в организме, основные железосодержащие субстраты и их физиологические функции приведены в табл. 1. Суточная потребность взрослого человека в железе составляет 1,0–1,5 мг. Следует отметить, что с пищей всасывается около 10% железа.

Если запасы железа в организме достаточны, то такое железо теряется со слущенным эпителием, а при ДЖ большая его часть, не задерживаясь в слизистой оболочке, поступает в кровотоки, где соединяется с белком-переносчиком трансферрином. В слизистой оболочке кишечника имеется транспортная система, регулирующая всасывание железа в зависимости от потребности организма. Эта система расположена в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки. При ДЖ всасывание происходит на всем протяжении кишечника. ДЖ сопровождается увеличением содержания трансферрина и трансферриновых рецепторов на поверхности энтероцитов, что приводит к повышению абсорбции и транспортной способности в клетках слизистой оболочки. Основное количество железа, которое необходимо организму для процессов синтеза, поступает из макрофагов при его рециркуляции из стареющих эритроцитов. Этот процесс осуществляется ферропортином, гемовой оксидазой, дуоденальным транспортером двухвалентных металлов (DMT-1). В то же время DMT-1 кроме железа способен связывать и транспортировать другие двухвалентные металлы, например цинк, медь, марганец и др., что в какой-то степени снижает процессы абсорбции железа. Однако, учитывая существенную роль ряда двухвалентных элементов в процессах эритропоэза, следует не пренебрегать этим фактом.

Так, медь относят к биотикам, недостаточность которых приводит к значительным нарушениям в обмене веществ. При нарушении обмена меди могут выявляться нарушения метаболизма железа. Дефицит меди, как и дефицит железа, проявляется гипохромной анемией, которая протекает с нейтропенией. Нейтропения является одним из ранних признаков дефицита меди. Кроме этих признаков выявляют гипокупремию, снижение показателей метаболизма железа, снижение уровня церулоплазмينا в плазме крови, гипопропротеинемия, что может сочетаться со склонностью к диарее, изме-

Структура фонда железа в организме, основные железосодержащие субстраты и их физиологические функции

№ п/п	Субстрат	% в организме	Основная физиологическая функция
1.	Функциональное железо	~73,99	п.п. 1.1-1.7
1.1	Гемоглобин	~70,59	Кислородотранспортная функция с кровью
1.2	Миоглобин	~3,2	Транспорт кислорода в мышцах
1.3	Цитохромы	~0,1	Обеспечение тканевого дыхания
1.4	Пероксидаза	~3,2	Окисление вещества при помощи перекиси водорода
1.5	Каталаза	~0,1	Редукция перекиси водорода
1.6	Ксантиноксидаза	~0,1	Образование мочевой кислоты
1.7	Ацетил-КоА-дегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, НАД-Н-дегидрогеназа и т.д.	~0,1	Обеспечение окислительно-восстановительных реакций
2.	Транспортное железо	~0,1	Железо в составе белков-носителей
2.1	Трансферрин		Транспортирование железа
3.	Депонированное железо	~26	Железосодержащие субстраты
3.1	Гемосидерин		Белок депо, удельный вес железа, составляет 1/3 массы
3.2	Ферритин		Белок депо железа, лабильная форма, удельный вес железа составляет 1/5 массы
4.	Лабильный пул железа	~	Железо межклеточных промежутков и фиксированное на поверхности клеток

нениями костей. При дефиците меди выявляют гипокуперию и снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови.

Цинк представлен в структуре более 200 металлоэнзимов, что позволяет говорить о его незаменимости для обеспечения жизнедеятельности организма. Как составляющая часть энзимов цикла Кребса, он обеспечивает окисление двухвалентного железа для активации перекисного окисления липидов. Цинк влияет на включение и высвобождение железа из ферритина, процессы синтеза ДНК, РНК, белков, процессы деления клеток.

Значение марганца в организме как биогенного элемента также велико, поскольку он способен регулировать окислительно-восстановительные процессы, его метаболизм тесно связан с обменом других микроэлементов, прежде всего железа.

Если достигнут баланс железа, то часть его сохраняется в клетках в форме внутриклеточного ферритина. Апоферритин является сохраняющим белком для железа. Это звено в цепи метаболизма железа является медленно обменивающимся пулом железа в эритроцитах. Если в нем нет необходимости, то через несколько дней внутриклеточный ферритин элиминируется при физиологическом слущивании эпителиальных клеток. После того как железо поступило из просвета кишечника в циркулирующую кровь, оно соединяется с трансферрином плазмы крови.

Трансферрин – транспортный белок с молекулярной массой около 88000 Д, который относится к группе бета-глобулинов. Синтез трансферрина происходит в основном в печени и в небольших количествах в лимфоидной ткани, грудной железе, тестикулах и яичниках. Каждая молекула трансферрина может связывать две молекулы трехвалентного железа. В норме трансферрин насыщен железом не полностью, а приблизительно на 30%. Насыщение трансферрина представляет собой соотношение концентрации железа сыворотки к концентрации трансферрина сыворотки (корректирующий коэффициент 1,41) и определяется по формуле:

$$\text{насыщение трансферрина (\%)} = [\text{железо (мкг/дл)} : (\text{трансферрин (мг/дл)} \times 1,41)] \times 100$$

Трансферрин переносит железо к эритрокарицитам костного мозга и тканевые депо, осуществляет его обратный транспорт из макрофагов и тканевых депо в места синтеза железосодержащих соединений. Комплекс железо–транс-

феррин связывается со специфическими для трансферрина рецепторами на клетках органов-мишеней. Металлсвязывающий участок молекулы не является специфичным для железа. Трансферрин может связывать также кобальт, магний, медь, цинк и хром, однако сродство к этим металлам ниже, чем к железу. Роль трансферрина сводится также к связыванию избыточно поступившего железа, поскольку вне связи с белком оно токсично для организма. Многие клетки организма нуждаются в трансферрине для роста. В иммунной системе присутствие трансферрина является обязательным условием для митогенной пролиферации Т-лимфоцитов. Трансферрин относят к белкам острой фазы, отражающим иммунологическую реактивность организма. Время распада железо-трансферринового комплекса составляет от 70 до 140 мин.

Депонирование железа осуществляется белками ферритином и гемосидерином. Ферритин определяется почти во всех тканях, особенно высока тканевая концентрация и синтетическая способность в печени, селезенке и костном мозге. Ферритин имеет молекулярную массу 440000 Д. Белок в свободном от железа виде называется апоферритином. Ферритин состоит из белковой оболочки, которая окружает ядро трехвалентного железа в виде комплексов окиси и фосфата железа. Каждая молекула апоферритина может абсорбировать до 5000 атомов железа, однако большинство молекул ферритина содержат от 1000 до 3000 атомов железа. Функция ферритина сводится в основном к созданию запасов железа и к быстрой мобилизации последнего в зависимости от потребности. У здоровых людей концентрация ферритина в сыворотке крови прямо коррелирует с количеством депонированного железа в организме. Сравнительные исследования показали, что при ДЖ, который не сопровождается соматическими заболеваниями, также как и при первичной или вторичной перегрузке железом, показатели ферритина в сыворотке крови дают достаточно точное представление о количестве железа в организме. Исходя из этого, в клинической диагностике показатель уровня ферритина рекомендуют использовать как параметр, позволяющий оценивать пул депонированного железа [6, 10].

Гемосидерин – производное ферритина с более высокой концентрацией железа. В организме он присутствует в основном при избыточном отложении железа. Иммунологически подтверждено, что гемосидерин идентичен ферритину,

но с более высоким содержанием железа. Он обнаруживается в макрофагах костного мозга, селезенки, купферовских клетках печени. Гемосидерин содержит трехвалентное железо в форме гидроксидов (29–35% по массе). Гемосидерин легко различим микроскопически, а также идентифицируется при помощи гистохимической реакции с желтой кровяной солью и соляной кислотой.

При помощи лабораторных методов исследования можно количественно оценить:

- содержание железа в сыворотке (определение сывороточного железа);
- способность сыворотки транспортировать железо (определение трансферрина в сыворотке и процент насыщения трансферрина железом, определение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС);
- депонирование и мобилизацию железа из депо (определение ферритина сыворотки);
- состояние эритропоэза (подсчет эритроцитов в периферической крови);
- определение концентрации гемоглобина;
- содержание гемоглобина в одном эритроците (MHC), среднего объема эритроцитов (MCV);
- содержание гепсидина;
- исследование пунктата костного мозга;
- цитохимическое определение железа в эритроцитах и эритроцитах).

Патогенетическим фактором дефицита железа является его отрицательный баланс, обусловленный несоответствием между употреблением с пищей, резорбцией, усвоением или повышенными потерями с кровотечениями [6]. Дефицит железа может возникать вторично при нарушениях метаболизма других микроэлементов – меди, цинка, марганца, молибдена, ванадия и др. Латентный дефицит железа характеризуется уменьшением его тканевых запасов и транспортного фонда, но без снижения уровня гемоглобина. ЖДА характеризуется также уменьшением содержания гемоглобина [4–6]. В отличие от большинства других анемий ЖДА, как правило, не сопровождается значительным уменьшением количества эритроцитов в единице объема крови [12].

Сроки развития железодефицитного состояния или наличие признаков ЖДА определяются величиной запасов железа [4–6]. Клинические проявления ЖДА обусловлены наличием как анемического, так и сидеропенического синдромов. Анемический синдром проявляется неспецифическими симптомами: общей слабостью, повышенной утомляемостью, сонливостью, снижением работоспособности, головной болью, головокружениями, кратковременными потерями сознания, сердцебиением, одышкой при ходьбе и физических нагрузках, бледностью кожи и т.д. Сидеропенический синдром обусловлен дефицитом железа в тканях и его проявлением может быть изменение как кожных покровов (их сухость) так и придатков кожи – ломкость и исчерченность ногтей, выпадение волос, невозможность отрастить длинные волосы из-за их ломкости, ангулярный стоматит, ощущение покалывания и жжения языка, извращения вкуса (рiса chlorotica) в виде пристрастия к несъедобным вещам (мела, пепла, глины, земли, льда, зубной пасты и т.д.) и обоняния – пристрастия к запаху резины, бензина, паленого, краски, ацетона и т.д. В ротовой полости, как и по ходу всего пищеварительного тракта, выявляют атрофические изменения, формируется глоссит. Морфофункциональные изменения пищеварительного тракта обуславливают снижение аппетита и анорексию, сидеропеническую дисфагию, отрыжку и рвоту после еды. Наблюдаются уменьшение кислотообразующей функции желудка, активности амилазы, липазы, трипсина. Следствием указанных изменений в пищеварительном тракте является формирование синдрома мальабсорбции.

Проявлением сидеропенического синдрома может быть энурез и дизурические явления. Мышечную слабость, наблюдаемую у преобладающего числа больных ЖДА, объясняют дефицитом железосодержащих ферментов. Дистрофические изменения склер глаз проявляются специфическими изменениями в виде симптома «голубых склер».

Для лабораторной диагностики ЖДА используют множество методов (табл. 2). Прежде всего это гемоглобинометрия, определение количества эритроцитов и их морфологическая характеристика, эритроцитометрия, определение гематокритного числа, цветового показателя и индексов эритроцитов, подсчет количества ретикулоцитов [4–6]. Следует отметить, что врачи практического здравоохранения недооценивают диагностическое значение указанных выше параметров. В поликлиниках и стационарах все еще существует практика «короткого» исследования крови без изучения морфологии эритроцитов и определения количества ретикулоцитов у больных анемией.

Доступным, и в то же время информативным показателем, который является одним из главных признаков ЖДА, есть цветовой показатель. Он отражает содержание гемоглобина в эритроците и представляет собой расчетную величину [6]. Однако необходимо подчеркнуть, что гипохромия не является специфическим признаком, характерным только для ЖДА. Гипохромными могут быть анемии, обусловленные дефицитом меди, цинка, марганца, нарушением обмена порфиринов, свинцовой интоксикацией, инфекционными и воспалительными процессами [6, 7]. Можно утверждать, что изменение данного показателя следует учитывать в комплексе с другими лабораторными признаками ЖДА.

ЖДА имеет несколько степеней:

- легкая (уровень гемоглобина 90–110 г/л);
- средняя (уровень гемоглобина 89–70 г/л);
- тяжелая (уровень гемоглобина менее 69 г/л).

Результаты эритроцитометрии являются существенным моментом для уточнения характера анемии. Так, для ЖДА свойственно смещение эритроцитометрической кривой Прайс–Джонса влево, поскольку в периферической крови много микроцитов [6]. Микроцитами называют эритроциты с диаметром 6,9 мкм и менее. У здоровых людей эритроциты в зависимости от диаметра распределяются таким образом: нормоциты (диаметр 7,0–8,0 мкм) – 68%, микроциты – 15,2%, макроциты (диаметр 8,0 мкм и более) – 16,8%. Необходимо учитывать, что в период активизации компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации организма к гипоксии у больных ЖДА увеличивается количество макроцитов, как отражение механизмов, направленных на ее устранение. Истощение же этих механизмов приводит к преобладанию микроцитоза в сочетании с гипохромией. Появляются мишеневидные эритроциты, анулоциты, а при глубоком дефиците железа – каплевидные эритроциты (дакриоциты) и плантоциты. Анизоцитоз и пойкилоцитоз являются лабораторными признаками ЖДА.

Гематокрит – это отношение объема плазмы к форменным элементам. Этот показатель используют для оценки степени анемии, а также для расчетов величин, которые отражают различные характеристики эритроцитов. Использование расчетов с учетом отклонения на гематокритное число делает более точными определения содержания биохимических параметров у больных анемиями и эритроцитозами.

Показатель MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) у больных ЖДА снижен, поскольку он отражает гипохромия. Показатель MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином в процентах. Для ЖДА свойственно уменьшение данного показателя. Средний объем эритроцитов MCV (Mean Corpuscular Volum) также снижен при ЖДА. Мчис-

Таблица 2

Основные методы лабораторной диагностики ЖДА

Общий развернутый анализ крови с изучением морфологии и индексов эритроцитов
Гемоглобинометрия
Эритроцитометрия
Гематокритное число
Индексы эритроцитов
Цветовой показатель
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)
Средний объем эритроцитов (MCV)
Средний диаметр эритроцитов
Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW)
Ретикулоциты и ретикулоцитарная формула
Оценка эффективности эритропоэза
Изучение показателей метаболизма железа
Железо сыворотки крови
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови
Латентная железосвязывающая способность сыворотки крови
Коэффициент насыщения железом трансферрина
Уровень ферритина в сыворотке
Десфераловый тест
Исследование мокроты и промывных вод бронхов на гемосидерин
Радиологические методы изучения всасывания и кинетики железа
Анализ мочи на гемосидерин и гемоглобин
Методы спектрального анализа содержания железа и других элементов в биологических жидкостях
Рентген-флюоросцентный анализ
Атомно-абсорбционная спектроскопия
Нейтронно-активационный анализ
Определение содержания гепсидина в сыворотке крови и моче
Стерильная пункция с исследованием миелограммы и окрашиванием мазков костного мозга на железо
Метод Peris с берлинской лазурью
Метод с турбуленовым синим
Реакции с образованием сульфидов железа
Окрашивание на железо в сочетании с ШИК-реакцией
Определение содержания протопорфиринов в эритроцитах

ляют показатель путем деления гематокритного числа на общее количество эритроцитов в 1 мкл крови. Средний диаметр эритроцитов высчитывают путем умножения каждого процента клеток с определенным диаметром на его значение в мкм, сведенным к сумме этих делений и умножения на 100. Для ЖДА свойственно снижение этого показателя относительно нормы (7,55±0,099 мкм).

Показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW) рассчитывают как коэффициент вариации MCV:

$$RDW = SD / MCV \times 100\%$$

где SD – стандартное среднеквадратическое отклонение объема эритроцитов от среднего значения.

В норме RDW равен 11,5–14,5%, а при ЖДА увеличивается [6].

Следует отметить, что анизоцитоз характеризует колебания объема эритроцитов и улавливается прибором при автоматическом подсчете точнее, чем при визуальной оценке мазка крови. Оценка степени анизоцитоза при помощи микроскопа может сопровождаться целым рядом ошибок. При высушивании эритроцитов в мазке крови их диаметр уменьшается на 10–20%. В толстых мазках эритроциты меньших размеров, нежели в тонких. Избавиться от артефактов позволяет только автоматизированный подсчет с применением кондуктометрического метода.

Определение количества ретикулоцитов в крови является существенным моментом лабораторной диагностики анемий. Для ЖДА свойственно нормальное содержание ретикулоцитов. Ретикулоциты – это молодые эритроциты, которые образуются вследствие утрачивания нормобластами ядер. По Гейльмейеру (1938) выделяют пять степеней зрелости. У здорового человека содержится от 2 до 10 ретикулоцитов на 1000 эритроцитов, причем в норме встречаются только ретикулоциты III и IV степени зрелости в соотношении 1/3:2/3 соответственно. Усиленная регенерация эритроидного ростка кроветворения сопровождается увеличением содержания ретикулоцитов 0, I, II степени зрелости. Такое явление называют левым сдвигом ретикулоцитарного ряда. Увеличение количества ретикулоцитов наблюдают при ЖДА на 7–10-й день при патогенетически обоснованном лечении (ретикулоцитарный криз) [4–6].

Таким образом, эритроциты периферической крови при ЖДА характеризуются гипохромией, микроцитозом, пойкилоцитозом (различная форма), анизоцитозом (разная величина), наличием патологических форм и, как правило, нормальным количеством ретикулоцитов.

Показатели метаболизма железа при ЖДА характеризуются уменьшением содержания железа в сыворотке (в норме у мужчин и женщин соответственно 13–30 мкмоль/л и 12–25 мкмоль/л), увеличением общей железосвязывающей способности сыворотки крови (норма 30–85 мкмоль/л). Разница между показателями общей железосвязывающей способности сыворотки крови и сывороточного железа отражает латентную железосвязывающую способность сыворотки (в норме менее 47 мкмоль/л). При ЖДА этот показатель повышен. Соотношение показателя железа сыворотки и общей железосвязывающей способности выражает насыщение трансферрина железом (норма 16–50%). При ЖДА этот показатель снижается. ЖДА характеризуется уменьшением содержания ферритина в сыворотке крови (норма 15–150 мкг/л). Оценка запасов железа в организме, кроме определения показателя ферритина, может быть осуществлена по десфераловому тесту. Суть последнего состоит в том, что после внутривенного введения 500 мг десферала у здорового человека с мочой выделяется от 0,8 мг до 1,2 мг железа, в то время как у больных ЖДА этот показатель снижен. Следует помнить, что пока-

занием для назначения данного теста может быть только невозможность доказать другими методами предполагаемый дефицит железа в организме больного [6]. Определение протопорфиринов в эритроцитах больных ЖДА показывает их увеличение (норма 18–89 мкмоль). По данным радиологических исследований выявляют увеличение клиренса железа плазмы.

На сегодняшний день наиболее точными методами количественного определения железа в биологических жидкостях и тканях являются: спектральный анализ, нейтронно-активационный, атомно-абсорбционный, рентген-флюоресцентный. Таким образом, ЖДА характеризуется нарушениями метаболизма железа в сыворотке, изменениями транс-

Критерии лабораторной диагностики ЖДА

Лабораторный показатель	Норма	Изменения при ЖДА
Морфологические изменения эритроцитов	нормоциты – 68% микроциты – 15,2% макроциты – 16,8%	Микроцитоз сочетается с анизоцитозом, пойкилоцитозом, в наличии анулоциты, плантоциты
Цветовой показатель	0,86-1,05	Гипохромия, показатель менее 0,86
Содержание гемоглобина	Женщины – не менее 120 г/л Мужчины – не менее 130 г/л	Уменьшено
MCH	27-31 пг	Менее 27 пг
MCHC	33-37%	Менее 33%
MCV	80-100 фл	Снижен
RDW	11,5-14,5%	Увеличен
Средний диаметр эритроцитов	7,55±0,099 мкм	Уменьшен
Количество ретикулоцитов	2 – 10:1000	Не изменено
Коэффициент эффективного эритропоэза	0,06 – 0,08×10 ¹² л/сут	Не изменен или уменьшен
Сывороточное железо	Женщины – 12-25 мкмоль/л Мужчины – 13-30 мкмоль/л	Снижено
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови	30-85 мкмоль/л	Повышена
Латентная железосвязывающая способность сыворотки	Менее 47 мкмоль/л	Выше 47 мкмоль/л
Насыщение трансферрина железом	16-15%	Уменьшено
Десфераловый тест	0,8-1,2 мг	Уменьшение
Содержание протопорфиринов в эритроцитах	18-89 мкмоль/л	Повышено
Окраска на железо	В косном мозге присутствуют сидеробласты	Исчезновение сидеробластов в пунктате
Содержание ферритина	15-150 мкг/л	Уменьшение

портного и депонированного фондов железа в организме. Критерии лабораторной диагностики ЖДА приведены в табл. 3.

Таким образом, лабораторными критериями ЖДА является гипохромная анемия, которая сопровождается морфологическими изменениями эритроцитов, уменьшением содержания сывороточного железа, увеличением общей железосвязывающей способности сыворотки крови, уменьшением насыщения трансферрина железом и снижением концентрации ферритина в сыворотке крови.

Во избежание ошибок при интерпретации результатов исследований необходимо помнить следующее. Полученные результаты исследований могут не отражать истинное содержание железа в сыворотке крови, если больной перед исследованием принимал препараты железа (даже кратковременно). Для определения железа следует использовать пластиковые или стеклянные пробирки, промытые перед исследованием соляной кислотой и дважды дистиллированной водой, поскольку обычное промывание не гарантирует защиту от внесения незначительных количеств железа. При центрифугировании пробирки следует закрывать пробками из пластмассы, поскольку в них может попасть железная пыль из центрифуги. Кровь для исследований следует брать натощак утром, поскольку существуют суточные биоритмы колебания концентрации железа в сыворотке. Показатели сывороточного железа могут изменяться в зависимости от фаз менструального цикла.

Учет изложенных выше фактов позволит избежать неточностей в исследованиях и ошибок в диагностике ЖДА.

Таким образом, ЖДА сопровождается формированием вторичных оксидативных нарушений на фоне дефицита железа, степень выраженности которых зависит от соматического состояния пациента и патофизиологических изменений в организме, что требует от врача вдумчивого подхода к выбору препарата для фармакотерапии.

В Украине происходит реформирование системы здравоохранения. Важной составляющей этого процесса является разработка медицинских стандартов, клинических протоколов и локальных протоколов оказания медицинской помощи базирующихся на данных доказательной медицины. Важным событием стала разработка документа «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Железодефицитная анемия», утвержденного приказом МЗ Украины № 709 от 02.11.2015 г. – «Залізодефіцитна анемія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2015)». Документ четко регламентирует вопросы диагностики, терапии данного заболевания.

Тема безопасности лекарственных препаратов (ЛП) всегда находится в сфере публичных и медицинских интересов общества, поскольку касается самого широкого круга вопросов, которые связаны со здоровьем населения, качеством жизни каждого человека. Сформулированы основные требования к современным ЛП – эффективность, безопасность, доступность, приемлемость для пациента. Эффективность и безопасность ЛП имеют первоочередное значение при их выборе для лечения заболеваний. При этом существует правило – в первую очередь назначают препарат с минимумом побочных реакций (ПР).

Важным моментом разработанного документа «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Железодефицитная анемия» является рекомендация, дающая право врачу подходить индивидуально к вопросам назначения препаратов железа. Прежде чем назначать лечение врач должен четко верифицировать диагноз. Согласно протоколу, кроме анализа жалоб и оценки объективного статуса, клиницист должен оценить уровень гемоглобина, отметить наличие микроцитоза и установить снижение показателя содержания ферритина в плазме крови.

В документе указано, что порядок расположения препаратов железа в перечне не следует воспринимать как предпочтение одним – расположенным в начале перечня. Все препараты отличаются по дозировке железа и составу дополнительных компонентов и назначаются в зависимости от клинической ситуации врачом индивидуально.

Указывается, что лечение, как правило, следует проводить пероральными препаратами железа. Парентеральные препараты железа следует назначать только в случае клинически доказанной непереносимости пероральных средств, наличии синдрома мальабсорбции, обострении язвенной болезни, при неспецифическом язвенном колите, состояниях после резекции желудка и тонкого кишечника. Курс терапии должен иметь достаточную продолжительность. При этом необходимо по назначению врача продолжать поддерживающую терапию препаратами железа после нормализации концентрации гемоглобина.

После 21-го дня лечения препаратами железа проводится оценка общего анализа крови: оценивается прирост уровня гемоглобина, который в норме составляет 1 г/л в сутки. Положительная реакция на медикаментозное лечение интерпретируется при увеличении уровня гемоглобина примерно на 20 г/л от начала лечения. Если реакция на лечение положительная, то лечение продолжается в течение 3 мес, при тяжелой степени – 6 мес. После нормализации гемоглобина препараты железа назначают еще в течение 3 мес с целью пополнения депо железа в организме. В том случае, когда реакция интерпретируется как недостаточно эффективная, то ищут причины недостаточного ответа на лечение пероральными препаратами железа.

Причинами неэффективного лечения препаратами железа являются: неправильный диагноз, наличие сопутствующей патологии, не позволяющей предотвратить массивные потери железа (скрытые кровопотери, массивные глистные инвазии кровососущими паразитами), нарушение всасывания, недостаточная доза препарата из расчета на 1 кг массы тела в сутки, нарушение режима и регулярности приема препарата.

Пищевые добавки, содержащие железо, мультивитаминно-минеральные комплексы не могут рассматриваться при лечении ЖДА, поскольку они в лучшем случае содержат количество железа, необходимого для обеспечения физиологического комфорта, а не устранения дефицита железа, способны вызывать побочные эффекты со стороны пищеварительной системы и аллергические реакции.

Одним из эффективных пероральных препаратов железа является комплексный препарат органической соли железа (глюконат) в комбинации с микроэлементами медью и марганцем (коммерческое название Тотема). Медь и марганец участвуют в транспорте, хранении железа, синтезе гемоглобина. Тотема выпускается в виде орального раствора, что повышает биодоступность препарата и снижает вероятность раздражения слизистой оболочки пищеварительного тракта.

Препарат Тотема показан для коррекции ЖДС (прелатентного и латентного) и лечения ЖДА, обусловленной кровопотерями алиментарного происхождения, при повышенных потребностях организма в железе в период интенсивного роста, при беременности и лактации [7].

Уникальность и оригинальность состава препарата (кроме макроэлемента железа, входят такие микроэлементы как марганец и медь) определяет его преимущество перед другими препаратами железа. Медь и марганец всасываются в пищеварительном тракте аналогично железу – через систему двухвалентного транспортера металлов.

Имея возможность находится в двух валентных состояниях, медь, в зависимости от природы и расположения лигандов, позволяет медьсодержащим белкам контролировать

широкий интервал окислительно-восстановительных процессов: активизирует тирозиназу, моноаминоксидазу, супердисульфатазу и ингибирует липазу, β-глюкоксидазу, амилазу слюны. Благодаря содержанию меди в супероксиддисульфатазе, последняя проявляет протекторное действие относительно преэпителиального пространства и принимает участие в эпителиальной защите гастродуоденальной слизистой оболочки пищеварительной системы. Медь потенцирует действие инсулина и тропных гормонов гипофиза, является антагонистом цинка и серы. При участии меди происходят заключительные процессы созревания предшественников эритроцитов, в частности ретикулоцитов, в зрелую форму – эритроцит. При дефиците меди выявляют гипокупремию и снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке.

Транспортировка марганца в крови осуществляется при помощи трансферрина. В этом белке-носителе концентрация марганца составляет 1–2% от концентрации железа в плазме крови. Гематологическим проявлением дефицита марганца является анемия, поскольку данный микроэлемент имеет непосредственное гемостимулирующее действие на красный росток кроветворения [12].

Таким образом, наличие в составе препарата Тотема микроэлементов меди и марганца, содержащихся в количествах, не превышающих суточную физиологическую потребность, их тесную взаимосвязь с метаболизмом железа и многоплановое влияние на обменные процессы и гемопоэз, делают данный препарат незаменимым при лечении ЖДА. Тотема представляет собой уникальный комплексный антианемический препарат, содержащий кроме железа два важнейших незаменимых микроэлемента – медь и марганец – в оптимальных дозах, обеспечивающих физиологические потребности организма в этих микроэлементах, а также максимальный терапевтический эффект при лечении железодефицитной анемии у взрослых и детей [7].

Взрослым препарат назначают из расчета 100–200 мг элементарного железа в сутки. В профилактических целях в период беременности – 50 мг элементарного железа в сутки в течение II и III триместров. Детям, начиная с месячного возраста, назначают по 5–10 мг элементарного железа в сутки на 1 кг массы тела. Продолжительность лечения определяет врач индивидуально.

Взрослым с легкой и средней степенью тяжести ЖДА назначают оральные формы железа из расчета 1–1,5 мг элементарного железа на 1 кг массы больного, при тяжелом течении – не менее 2 мг/кг, детям школьного возраста 2–4 мг/кг, а дошкольного – 4–6 мг/кг. В педиатрической практике существуют специальные формулы, позволяющие высчитывать суточную и курсовую дозу железа.

Критерием эффективности лечения препаратами железа при ЖДА является наличие ретикулоцитоза в периферической крови на 5–10-й день от начала назначения терапии. Отсутствие ретикулоцитоза свидетельствует о том, что лечение патогенетически не обосновано, то есть или диагноз верифицирован неправильно, или недостаточная суточная доза назначенного препарата железа. Косвенным признаком эффективного лечения препаратами железа является повышение концентрации гемоглобина за сутки не менее чем на 1 г/л. Этот показатель может меняться в зависимости от степени выраженности анемии: чем тяжелее течение, тем, как правило, больше прирост гемоглобина. Первый этап лечения пероральными препаратами железа должен длиться до полного восстановления уровня гемоглобина, количества эритроцитов, показателя гематокрита (курс 1,5–2 мес). Следующий этап – насыщения депо железа (курс 2–3 мес). Он необходим для восстановления запасов железа, что контролируется по показателю концентрации ферритина в сыворотке крови (при условии устранения причины, обусловившей дефицит железа). После насыщения депо желе-

за, дозу препаратів зменшують до 30–60 мг в сутки. Якщо источник кровопотери неможливо усунути, то прийом препаратів заліза регулярно повторюють під контролем показателів метаболізму заліза і картини периферическої крові.

Висновки

1. Железодефіцитна анемія (ЖДА) характеризується специфічними механізмами формування клініческих і лабораторних проявлень.
2. Сущесує комплекс лабораторних методів, примєнение котрих значительно підвищує верифікацію діагнозу і скорочує время діагностических поісков.
3. Только комплексна оцєнка лабораторних і клініческих даних, їх всесторонній анализ дозволяють установити точний діагноз ЖДА.

Сучасна тактика лікування залізодефіцитної анемії С.М. Гайдуківа, С.В. Видиборець

Викладено сучасні погляди на проблему залізодефіцитної анемії (ЗДА) з точки зору її епідеміології, етіології, патогенезу, представлєні сучасні методи лабораторної діагностики ЗДА. Викладєні уявлєння щодо метаболізму заліза в організмі та патогенетичні механізми формування клініческих і лабораторних симптомів. Обмірковуєтьсє діагностичне значєння лабораторних методів, які застосовують для діагностики ЗДА. Зроблєно висновок щодо необхідності комплексного підходу у разі лабораторної діагностики ЗДА. У статті автори обґрунтовують механізми низької ефективності лікування ЗДА і пропонують способи вирішення проблеми з урахуванням опублікованих останніх наукових досліджень. У статті розглянуто питання імплєментації Уніфікованого клінічєного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» у практичну діяльність.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, обмін заліза, препарати заліза, лікування.

ских даних, їх всесторонній анализ дозволяють установити точний діагноз ЖДА.

4. При назначєнні препаратів заліза слєдує учитывати індивідуальні особенности організма пацієнта, вираженности дефіцита заліза за показатєлем уровня ферритина в сыворотке крови, наличие сопутствующей патології, возраст.

5. Тотєма представляє собой унікальний комплексний антианемічєский препарат, содержачий кромє заліза два важнейших незамєнимых мікроелемєнта – медь і марганєц. Препарат в оптимальних дозах обєспєчує фізіологичєские потребности організма в этих мікроелемєнтах, а также максимальний терапевтичєский эффект при лечєнии железодефіцитной анеміи у взрослых и дєтєй.

Modern treatment strategy of iron deficient anemia S.N. Gaidukova, S.V. Vydyborets

Modern views of epidemiology, etiology and pathogenesis of iron deficiency anemia (IDA) are considered. This review deals with up-to-date methods of the laboratory diagnostics of IDA. Some ideas of iron metabolism in an organism and pathogenetic mechanisms of clinical and laboratory symptoms are briefly presented. The diagnostic value of laboratory methods for diagnosing IDA is interpreted. A conclusion is drawn about the integrated approach to the diagnostics of IDA diagnostics. Causes of low treatment efficiency are discussed and the ways to address this problem are proposed based on the published results of clinical research. Present article devoted to the steps for implementation unified clinical protocol of the primary, secondary (specialized) medical care "Iron deficiency" to the practical activities.

Key words: iron deficiency anemia, iron metabolism, iron medications, treatment.

Сведєния об авторах

Гайдуківа Светлана Николаевна – Кафєдра гематології і трансфузіології Національної медическої академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: (044) 483-16-61

Видиборець Станіслав Владимирович – Кафєдра гематології і трансфузіології Національної медическої академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: (044) 483-16-61

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The prevalence of anemia in women: a tabulation of available information. Geneva. World Health Organization. (1992) WHO/MCH/MSM/92.2.
2. Benoist B. [ed.] et al. (2008) Worldwide prevalence of anemia 1993 – 2005. WHO global database of anemia. Geneva. World Health Organization.
3. Novak V.L., Masljak Z.V., Buzerak N.F., Primak S.V., Berg L.E., Adzigitova L.V. et al. (2014) Pokaznyky dijal'nosti gematologichnoji sluzby Ukraїny v 2013 rozi. Lviv, 42 p. (in Ukrainian).
4. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. (2010) Diagnosis and treatment of

- iron deficiency anemia during pregnancy and postpartum. Arch. Gynecol. Obstet. vol. 282, no. 5, pp. 577 – 580.
5. Pasricha S.R., Flecknoe – Brown S.C., Allen K.J., Gibson P.R., McMahon L.P., Olynyk J.K. et al. (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anemia: a clinical update. Med. J. Aust., vol. 193, no. 9, pp. 525–532.
6. Hoffman R. [ed.] et al. (1995) Hematology Basic Principles and Practice. 2nd. ed. Churchill Livigstone Inc.: New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo, 2369 p.
7. Konovodova E.N. (2012) Zelezodefizitnye sostojanija: kogda i komu

- znaznatshat' TOTEMU? Poliklinika. no. 5, pp. 1–5 (in Russian).
8. Levina A.A., Kazyukova T.V., Tsvetaeva N.V., Sergeeva A.I., Mamukova Yu.I., Romanova E.A. et al. (2008) Gepsidin kak regulator gomeostaza zeleza [Hepsidin as an iron homeostasis regulator]. Pediatrija. vol. 87, no. 1, pp. 67–74. (in Russian).
9. Lanovenko I.I., Timchenko A.S., Zugorka T.N. (2012) Glutathion i oksidativnyj stres [Glutathione and oxidative stress]. Gematologija i perelivanie krvi, no. 34, pp. 138 – 148 (in Ukrainian).
10. Guseva S.A., Olynyk V.S. (2012)

- Sovremennye vzglyady na metabolism zeleza [Modern advances in iron metabolism] Ukraїns'kij žurnal gematologii i transfuziologii. no. 6(17), pp. 27–33 (in Russian).
11. Vydyborets S.V. (2015) Korrekcija deficita geleza: sovremennye aspekti [Correction of iron deficiency: current aspects]. Gematologija transfuziologija: Vostochnaja Evropa. no. 1(1), pp. 117–122 (in Russian).
12. Vydyborets S.V., Gaidukova S.M. (2012) Gelezodefizitna anemia: navchalnyj posibnyk. Vinnycja – Boryspil': Merk'juri – Podillja. – 256 p. (in Ukrainian).

Стаття постуїла в редакцію 03.10.2016

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.
Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:
- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортим, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після дїатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоруретральних обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клініческих дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що за-

знала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначєнням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слєд уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Дорослим застосовувати інтравагінально ввєчєр перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 дїб, профілактичний курс – 6 дїб. Не слїд переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Іннотєра Шузу, Франція/Innothera Chouzy, France.