

Желязодефицитна анемия



проф. г-р Георги
Михайлов,
г-р Виктория Вър-
банова

Специализирана болница
за активно лечение на
хематологични заболява-
ния (СБАМХЗ), гр. София

Анемите са хетерогенна група заболявания, характеризиращи се с понижаване на хемоглобиновата (Hb) концентрация, хематокрита (Hct) или еритроцитния брой (RBCs) под нормата: Hb <135 gr/L (мъже)/ <120 gr/L (жени); Hct <40% (мъже)/ <37% (жени); RBCs 4.3 млн./ml (мъже)/ <3.9 млн./ml (жени).

Най-честата причина за развитие на анемичен синдром в световен мащаб е недостигът на желязо (Fe), т.нар. желязодефицитната анемия (ЖДА), която съставлява около 80% от всички анемии^[1-3]. В около 30 до 70% от населението на развиващите се страни се наблюдава желязен дефицит, с най-висока заболеваемост сред лица с бедна на желязо диета или пациенти с хронични гастроинтестинални кръвоизливи^[1,2,4]. С повишен риск са и всички бременни жени, погротстващи и негодносени новородени.

Желязото е есенциален хранителен елемент, необходим за нормалното развитие на всяка човешка клетка. Основната му функция в организма се оп-

ределя от участието му в синтеза на хемоглобина (70%) и миоглобина (10%), т.е. като транспортер на кислород до всяка клетка. Допълнително желязото служи и като медиатор на ензимния обмен на електрони (цитохроми, пероксидази, рибонуклеотид редуктаза и каталази, общо 20%).

Етиология и патогенеза: Съществуват многобройни класификации на ЖДА. С най-голяма приложимост в клиничната практика е класификацията, базирана на етиологичните и патоген-

нетични критерии (Табл. 1):

I Увеличени потребности от Fe

1. Остри и хронични следкръвоизливни анемии.
2. ЖДА при повишени нужди от Fe – новородени, погротстващи, бременност и лактация.

таблица 1

ЕТИОЛОГИЯ НА ЖДА	
Увеличени потребности от Fe	Недостатъчен внос на Fe
1. Хеморагия от: Гастроинтестинален тракт Урогенитална система Дихателна система При хемодиализа	1. Диетична недостатъчност на бионалично Fe
2. Кръводаряване	2. Нарушена абсорбция на Fe Малабсорбиционен синдром Резекция на стомаха
3. Лечение на Vit B12-дефицитна анемия	3. Нарушен транспорт на Fe
4. Растеж	
5. Бременност и лактация	

II Недостатъчен внос на Fe

1. Нутритивни (алиментарни) ЖДА.
2. Резорбтивни ЖДА.
3. Нарушен транспорт на Fe.

III ЖДА при други заболявания

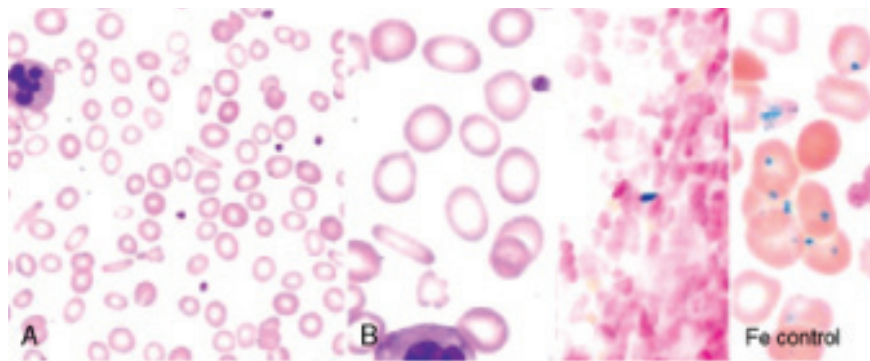
(вторични ЖДА, инфекциозни, системни възпалителни заболявания, неопластични заболявания).

Базалните ежедневни нужди от Fe при мъжете са приблизително 1 mg, за жени с менструация - около 1.5 mg. По време на бременност допълнително ежедневните нужди се увеличават със средно 500 mg на ден или 2.0 mg. Най-често железният дефицит (80%) при мъже и при жени в постменопауза се дължи на загуба на Fe в следствие окултно кървене при неоплазии на гастроинтестиналната система^[4,5], цолиакция^[6], аутоимунен, хроничен или *Helicobacter pylori* гастрит^[7], както и хронична употреба на алкохол, салцилати, нестероидни противовъзпалителни медикаменти. При жени в детородна възраст най-честата причина за развитие на ЖДА е менометрагията^[8], особено при използване на вътрематочни контрацептиви. Други по-редки причини, асоциирани с кървене от урогениталната система, са хроничната хемоглобинурия и хемосидеринурията при пароксизмална нощна хемоглобинурия^[9] или хроничната интраваскуларна хемоллиза. При позрастващи и новородени често нуждите от желязо надвишават приема с диетата^[10]. Това важи особено при недоносени новородени през първата година от живота, като нуждите постепенно намаляват с нов пик в юношеската възраст^[11,12]. В по-редки

случаи причина за дефицит са малабсорбционен синдром^[13], прием на инхибитори на абсорбция като Fe^[14] или състояние след стомашна резекция^[15]. В някои съобщения е докладван генетично обособен риск от развитие на ЖДА, но точният механизъм все още не е напълно проучен^[16].

Клинична картина:

- Симптоми, асоциирани с анемичен синдром: астено-адинамия, бледост на кожата и лигавиците, диспнея при натоварване, систолен шум на сърцето.
- Кожно-лигавични промени: вдлъбнати нокти (*koilonychia*)^[17], чупливост на космите и ноктите, суха кожа, синдром на Plummer-Vinson или Paterson-Kelly (сидеропенична атрофия на лигавицата на езика, орофаринкса и хранопро-



ФИГУРА 1: Морфологични промени при ЖДА: ПКК: хипохромни микроцитни еритроцити с анулоцити и анизоцитоза, хиперсегментирани гранулоцити (A), (B). Оцветяване с Прусско синьо (Prussian blue) на костно-мозъчен аспират показва значителна редукция на Fe депа в костния-мозък (C).

вода с парене на езика и болезнена дисфагия^[18], рагади в ъгъла на устните (*angular cheilitis*).

- Неврологична симптоматика: Синдром на Еквот – неврологично разстройство, характеризиращо се с неволеви движения или тик на долните крайници (*akathisia*)^[19].
- Други: ретинални хеморагии/ексудати (рядко, хроничен Fe дефицит), спленомегалия (рядко, при хроничен Fe дефицит).

Лабораторни изследвания

ПКК: анизоцитоза и увеличаване на RDW (*red cell distribution width*) е ранен, но не задължителен морфологичен белег (Фиг. 1), овалоцити, таргетни клетки. Прогресивна хипохромия (ниски стойности на MCHC) и микроцитоза (ниски стойности на MCV). Левкопения се наблюдава в нисък процент от пациентите при нормално ДКК. Тромбоцитопения - в ¼ от пациентите в детска възраст, но не е характерно при възрастни. Тромбоцитоза е описана при 1/3 от пациентите с ЖДА дефицит в детска възраст, докато при възрастни се установява в редки случаи предимно при съпътстващи неопластични заболявания или хронични инфекции. Ретикулоцити: намален брой или в норма.

Плазменият феритин е най-надеждният индиректен индикатор за измерване на железните депа. Стойности на плазмен феритин под 12 mg/L са патогномични за изчерпване на Fe депа. В ДД единствени причини за намаляване на плазменият феритин, неасоциирани с ЖДА, са хипотиреоидизъм и Vit B6-дефицит^[20]. Противоположно при възпалителни заболявания (остри инфекции, ревматоиден артрит, хронични възпалителни заболявания) серумната концентрация на феритин като острофазов протеин се увеличава в резултат

на повишена продукция (Табл. 2, Табл. 3). Подобно увеличение се наблюдава и при цитолиза на паренхимни органи с богато съдържание на феритин.

Трансферинът (β1-глобулин) е основен транспортен белтък за Fe в кръвта и неговият желязосвързващ капацитет (=тотален ЖСК) се променя обратнопропорционално на концентрацията на серумното Fe.

Плазмената концентрация на разтворим трансферинов рецептор е нов надежден метод за определяне на тъканния желязен дефицит. Разтворимият трансферин рецептор е производно

поеза, хронична хемолитична анемия). Докато плазмената концентрация на феритин може да бъде повишена непропорционално по отношение на запасите на желязо в организма, при съпътстващи възпалителни заболявания или заболявания на черния дроб, плазмената концентрация на разтворим трансферинов рецептор не се повлиява и е по-надежден лабораторен индикатор за желязен дефицит^[20]. В клиничната практика вече навлизат имунологични методи за определяне на плазмените нива на разтворимия трансферинов рецептор^[21].

Костно-мозъчна биопсия е индикуира-

Диференциална диагноза (ДД) –

Табл. 2 и Табл. 3.

Терапия

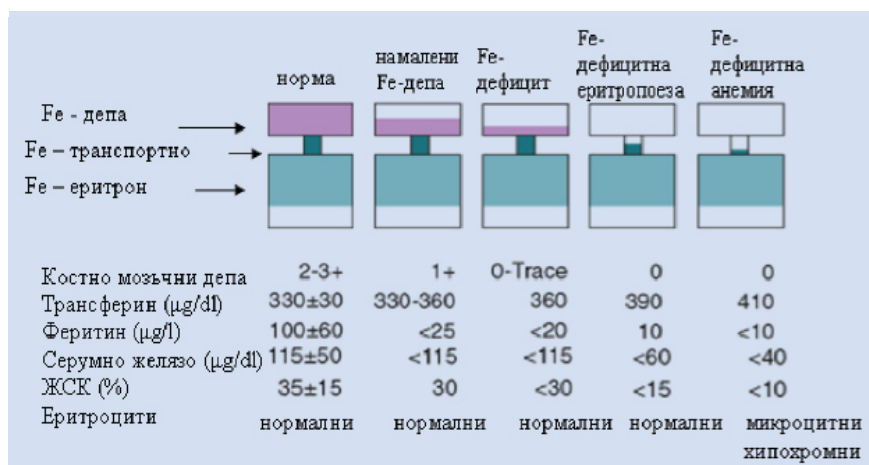
1. Етиологично лечение

2. Заместителна терапия – провежда се с лекарствени средства, съдържащи различни Fe соли за орално или парантерално приложение.

- Пероралната заместителна терапия се смята за по-физиологичен метод на въвеждане на Fe, което е в двувалентна форма и се усвоява лесно. Относителни контраиндикации са активна язвена болест, анамнеза за мелена, хроничен атрофичен гастрит, хиатусна херния, резекция на стомаха, гастроинтестинални анатомози.

Поради ограничения капацитет на усвояване и транспорт дневната доза при възрастни е между 150 и 200 mg елементарно Fe разделени на 3 или 4 приема дневно, един час преди хранене. При децата дозировката за активно лечение е ~50-100 mg (3 mg

ФИГУРА 2:
Стадии на Fe дефицит



на тъканния трансферинов рецептор с молекулно тегло 85 000 D. По-голям процент от плазмените трансферинови рецептори произхождат от еритона в костния мозък и тяхната концентрация е пряко зависима от активността на еритроидния прекурсор в костния мозък. Намалените стойности на плазмената концентрация на разтворимите трансферинови рецептори е характерна при еритроидна хипоплазия (апластична анемия, хронична бъбречна недостатъчност, желязен дефицит), докато повишената концентрация се наблюдава при еритроидна хиперплазия (таласемия, sickle cell anetia, анемия с дисеритро-

на при малък брой пациенти за ДД на ЖДА с цел доказване изчерпване на Fe депа в костния мозък и намален брой сидеробласти.

Стадии при негодимък на желязо (Фиг. 2)

- **Прелатентен желязен дефицит:** стадий на недостиг на Fe в депата.
- **Латентен желязен дефицит:** стадий на желязодефицитна еритропоеза без анемия, т.е. концентрацията на Fe в костния мозък и серума е понижено.
- **Манифестна анемия:** проявява се като ЖДА.

таблица 2

ЕТИОЛОГИЯ НА ЖДА

I Таласемии и хемоглобиопатии

β -Thalassemia major
β-Thalassemia minor
δβ-Thalassemia minor
α-Thalassemia minor
Hemoglobine Lepore
Hemoglobin E
Hemoglobin H

II Нарушения в хемоглобиновия

синтез в следствие употреба на химикали и медукаменти
Олово
Пиразинамид
Изониазид

III Други

Сидеробластни анемии
Анемия при хронично възпаление
DMT-1 мутация

елементарно желязо/kg т.м.) дневно. Критерий за терапевтична ефикасност е покачване на Hb с 2 g/dL след триседмична терапия като при 1/2 от пациентите може да има забавяне с 1-2 седмици. За попълване на Fe депа продължителността на терапията с перорални Fe препарати е минимум 12 месеца след нормализиране нивото на Hb или до плазмена концентрация на феритин ≥ 50 mg/L. При персистиране на етиологичната причина, напр. менометрорагия се препоръчва провеждане на поддържащо лечение и профилактика в дневни дози 50-100 mg при възрастни, съответно 10-20 mg при деца.

При липса на терапевтичен отговор в посочените срокове заместителната терапия с Fe препарати трябва да се преустанови с оглед ДД на анемичния синдром и оценка на възможни съпътстващи заболявания: малабсорбционен синдром, неконтролирана хеморагия, съпътстващ VitB12 и/или фолиева киселина дефицит, хронични възпалителни заболявания, персистиращо инфекциозно заболяване, неоплазия, чернодробна патология, бъбречна недостатъчност.

Нежелани лекарствени реакции при употребата на Fe препарати са редки

(10-20%) и обикновено не налагат прекратяване на терапията. Редукция на дозата се обсъжда при тежка гастроинтестинална непоносимост (констипация, тежък горно-диспептичен синдром, диария, метален вкус в устата). Не се препоръчва едновременната употреба с тетрациклини, хлорамфеникол и хинолони, поради образуване на хелатни съединения и намаляване на резорбцията, както и с антиацидни средства или блокери на протонната помпа.

- Парентерална заместителна терапия се прилага при тежки форми на ЖДА, при нарушена резорбция на Fe (малабсорбция, резекция на стомаха, гастроинтестинални анастомози), непоносимост към орални Fe препарати (колит, ентерит), пациенти на хроничнодиализа (успoredно с еритропоедин). При съмнение за малабсорбция на желязо се препоръчва скрининг чрез приемане на 100 mg елементарно Fe под формата на сироп на желязен сулфат на гладно последвано от измерване на плазмените концентрации Fe на 1-ви и 2-ри час. При пациенти с Fe дефицит и изходна плазмена концентрация на Fe по-малко от 50 mg/dL, нормално се очаква нарастване на серумното Fe до 200-300 mg/dL. Увеличение на

плазмено Fe по-малко от 100 mg/dL е суспектно за малабсорбционен синдром и е индикация за провеждане на тънкочревна биопсия.

Парентералното Fe е в тривалентна форма и е стабилизирано с декстран или захарати. Дозата за активно лечение е индивидуална и се изчислява в зависимост от тоталния желязен дефицит по формулата:

$$\text{Общо количество (ml)} = \frac{\text{Тотален Fe дефицит (mg)}}{20 \text{ mg/ml}}$$

$$\text{Тотален Fe дефицит (mg)} = \text{тегло (kg)} \times [\text{желаното ниво на Hg} - \text{фактическото ниво на Hg (g/L)}] \times 0.24 + \text{депо Fe (mg)}$$

$$\text{Пациенти с тегло до 35 kg: депо Fe} = 15 \text{ mg/kg}$$

$$\text{Пациенти с тегло над 35 kg: депо Fe} = 500 \text{ mg}$$

Нежеланите реакции от терапия с парентерални препарати са по-чести и се изразяват с анафилактична реакция: кожни алергии, бронхоспазъм до анафилактичен шок. Друга възможна странична компликация е проявата на късни реакции, наподобяващи серумна болест: треска, уртика-

ФАКТ

Човешката кръв преминава по 97 000 km дневно.

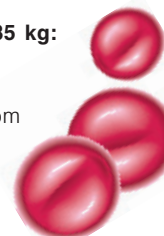


таблица 3

ЛАБОРАТОРНА ДД НА ЖДА С ДРУГИ ХИПОХРОМНИ АНЕМИИ^[АДАПТИРАНА ПО 3]

	ЖДА	Вторична ЖДА при възпалителни и неопластични заболявания	Таласемия	Миелодисплазия
Серумно Fe	понижен	понижен	норма/повишен	повишен
Тотален ЖСК	повишен	понижен	норма/понижен	понижен
Феритин	понижен	повишен	норма/повишен	повишен
Разтворим транс-феринов рецептор	понижен	норма	повишен	норма/повишен
Костен мозък	липса на Fe запаси	Fe в макрофагите	гостатъчно Fe запаси	повишени Fe запаси, ринг-сигеробласти

рия, аденпатия, миалгия и артралгии. Данни на U.S. FDA за периода 2001-2003 г. посочват честотата на живото-застрашаващите нежелани реакции съответно 11.3, 3.3, 0.9 и 0.6 на 1 млн. при приложение на високо- и нискомолекулен Fe-декстран (Cosmofer), Fe-хидроксид сукроза комплекс (Venofer) и Fe-захарат^[23].

Прогноза

Комбинираното етиологично и заместващо лечение на ЖДА до овластяване на анемичния синдром и възстановяване на работоспособността. Често клиничните и субективните признаци на конституционално подобрение се наблюдават в рамките на първите няколко дни от лечението. Умерена ретикулоцитоза в някои тежки случаи на Fe-дефицитна анемия може да се регистрира на 3-5 ден с максимум на 8-10 ден от терапията и постепенно намаляване. Нв концентрацията започва да нараства след първата седмица на терапия с нормализиране на стойностите приблизително за около 6 седмица. Пълно възстановяване на микроцитозата най-често се наблюдава след 4-тия месец. Въпреки че кожно-лигавичните аномалии започват да се възстановяват веднага със започването на заместителната терапия, отшумяването на глосита и промените на ноктите може да отнеме няколко месеца. Липсата на терапевтичен отговор в посочени срокове трябва да насочи към преразглеждане на диагнозата и ДД с други микроцитни/хипохромни анемии както и оценка на възможни съпътстващи заболявания. Основно прогнозата при пациенти с Fe-дефицит зависи от етиологичната причина. ■

книгопис:

1. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, et al. Iron and the anaemia of chronic disease: A review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22:731-737.
2. Punnonen K: Laboratory diagnosis of iron deficiency anaemia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005; 65:533-534.
3. Вътрешни болести, Харолд Г. Шаров, София 1996: 22-26
4. Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-1023.
5. Hartman KR, Barker JA: Microcytic anemia with iron malabsorption: An inherited disorder of iron metabolism. *Am J Hematol* 1996; 51:269-275.
6. Baccini F, Spiriti MA, Vannella L, et al: Unawareness of gastrointestinal symptomatology in adult coeliac patients with unexplained iron-deficiency anaemia presentation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:915-921.
7. Hershko C, Patz J, Ronson A: The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39:178-183.
8. Hallberg L, Hulthen L, Garby L: Iron stores and haemoglobin iron deficits in menstruating women. Calculations based on variations in iron requirements and bioavailability of dietary iron. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:650-657.
9. Rosse WF, Nishimura J: Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Present state and future problems. *Int J Hematol* 2003; 77:113-120.
10. Moy RJ: Prevalence, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: A child public health perspective. *Clin Lab Haematol* 2006; 28:291-298.
11. Rao R, Georgieff MK: Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:54-63.
12. Domellof M: Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:329-335.
13. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al: Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111:439-445.
14. Kettaneh A, Eclache V, Fain O, et al: Pica and food craving in patients with iron-deficiency anemia: A case-control study in France. *Am J Med* 2005; 118:185-188.
15. Poitou Bernert C, Ciangura C, Coupaye M, et al: Nutritional deficiency after gastric bypass: Diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Metab* 2007; 33:13-24.
16. Beaumont C, Delaunay J, Hetet G, et al: Two new human DMT1 gene mutations in a patient with microcytic anemia, low ferritinemia, and liver iron overload. *Blood* 2006; 107:4168-4170.
17. Fawcett RS, Linford S, Stulberg DL: Nail abnormalities: Clues to systemic disease. *Am Fam Physician* 2004; 69:1417-1424.
18. Novacek G: Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:36.
19. Earley CJ: Clinical practice. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:2103-2109.
20. Finch CA, Bellotti V, Stray S, et al: Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145:657-663.
21. Cook JD: Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:319-332.
22. Beguin Y: Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003; 329:9-22.
23. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al: Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:378-382.