

## Пациент с анемией на амбулаторном приёме

Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Ларюшкина Е. Д., Шамаева К. И.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова. Москва, Россия

Анемия в современной медицине — это не просто снижение гемоглобина, а фактор риска неблагоприятного исхода у сосудистых больных. При этом анемия зачастую не выставляется в клинический диагноз и не регистрируется в статистических отчетах. Анемия — это всегда осложнение и требует проведения диагностического алгоритма для выявления основного заболевания. На низкий уровень гемоглобина должен всегда обращать внимание участковый терапевт. На практике же это происходит лишь в 25% случаев. С учетом дефицита времени на амбулаторном приеме требуется алгоритмизация действий терапевта. В данной статье предложены

алгоритмы ведения пациентов с выявленным сниженным уровнем гемоглобина.

**Ключевые слова:** анемия, факторы риска, амбулаторный прием, макроцитарная анемия, микроцитарная анемия, нормоцитарная анемия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (3): 67–78

Поступила 20/05–2014

Принята к публикации 06/06–2014

### Anemic patient at GP's office

Vertkin A. L., Khovasova N. O., Laryushkina E. D., Shamaeva K. I.

Moscow State Medico-Stomatological University n.a. Evdokimov A.I. Moscow, Russia

In contemporary medicine anemia is not just a decrease of hemoglobin level, but risk factor for worse outcome in vascular patients. At the same time anemia usually is not stated in the diagnosis and is not registered in statistic reports. Anemia – is always a complication that is why it always requires diagnostic algorithm to explore the underlying reason. Low hemoglobin level must be always marked by general physician. However in practice this happens just in 25% cases. Due to

time deficiency at outpatient visits there is a demand for algorithm to provide GP with. This article concerns such algorithms to investigate the patients with found low hemoglobin level.

**Key words:** anemia, risk factors, outpatient visit, macrocytic anemia, microcytic anemia, normocytic anemia.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (3): 67–78

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ЖДА – железодефицитная анемия, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МНО – международное нормализованное отношение, ОКС↓ST – острый коронарный синдром без подъема ST, ПСА – простатический специфический антиген, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ – электрокардиография.

Когда-то Сенека произнес фразу: “Для человека, который не знает к какой гавани он направляется, ни один ветер не будет попутным”. В полной мере это относится к участковому врачу, который первым у большинства пациентов должен уметь определить именно ту гавань, где больные улучшат качество жизни, быстрее справятся с осложнениями, научатся себя правильно вести и долго жить.

Несмотря на преклонный возраст 83-летний пациент К. достаточно регулярно посещал врачей одной из поликлиник. В его амбулаторной карте можно выделить 2 основные линии: “урологическую” и “терапевтическую”. Начнем с терапевтической, как более ранней с точки зрения хронологии. С 2000г пациент наблюдается у участкового терапевта с диагнозом: Гипертоническая болезнь III ста-

дии, степень АГ 3, риск — высокий. Рекомендован прием блокаторов кальциевых каналов; пациент регулярно принимал фелодип. В 2002г появились жалобы на давящие боли за грудиной, возникающие при ходьбе или подъеме по лестнице, обнаружены диффузные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Участковый терапевт диагностировал: ишемическую болезнь сердца (ИБС): атеросклеротический кардиосклероз. Стенокардия напряжения II ФК. К терапии добавлены пролонгированные нитраты (монокинкве ретард). Спустя год в 2003г появился сухой кашель, сопровождающийся одышкой. Терапевт, заподозрив бронхиальную астму (*примечание: появившаяся одышка и сухой кашель у пациента с “сосудистым” анамнезом тре-*

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: edlaryushkina@gmail.com

[Вёрткин А. Л.— д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и СМП МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Ховасова Н.О.— к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и СМП МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Ларюшкина Е.Д.— ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и СМП МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Шамаева К.И.— аспирант кафедры терапии, клинической фармакологии и СМП МГМСУ им. А.И. Евдокимова].

бует, прежде всего, заподозрить кардиальную причину появления симптомов, а не предполагать бронхиальную астму), назначает базовую (серетид по 1 вдоху 2 раза в сут.) и бронхолитическую (беродуал 2 вдоха по требованию) терапию. В 2007г у пациента на фоне гипертонического криза развилось нарушение мозгового кровообращения. В дальнейшем пациент регулярно находится под наблюдением участкового терапевта.

“Урологическая” история болезни начинается с 2006г, когда у пациента появилась никтурия, вялость струи мочи и чувство неполного опорожнения при мочеиспускании. Осмотрен урологом, выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы, простатический специфический антиген (ПСА) (5,3 нг/мл) и была диагностирована доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Назначена терапия  $\alpha$ -адреноблокаторами. Ежегодно проводился контроль ПСА — без отрицательной динамики. В 2012–2013гг повторные обращения к урологу по поводу хронической задержки мочеиспускания. 28.06.2013г при очередном визите к урологу пациент рассказал, что 5 дней назад была острая задержка мочи, по скорой помощи был установлен уретральный катетер. При осмотре урологом пациент пожаловался на наличие катетера. Уретральный катетер удален. Назначен прием омника 0,4 мг/сут., и рекомендовано при повторной острой задержке мочи вызвать скорую помощь. Спустя 3 сут. (01.07.2013) у пациента вновь возникла острая задержка мочеиспускания, по скорой медицинской помощи он был госпитализирован в урологическое отделение многопрофильного стационара (*примечание: у “сосудистого” тяжелого больного имеется нарушение мочеиспускания без эффекта от  $\alpha$ -адреноблокаторов, что само по себе служит показанием для стационарного наблюдения. При этом сердечно-сосудистая патология также требовала коррекции диагноза и лечения. Все могло быть выполнено при условии проведения показанного консилиума врачей, тем более что это является обязательным в поликлинических условиях*).

В отделении урологии стационара проведена катетеризация мочевого пузыря, выполнены стандартные методы обследования. 5.07.2013г у пациента внезапно появились жалобы на общую слабость, эпизод черного стула, гипотония (АД 95/70 мм рт.ст.). Заподозрено желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), в связи с чем пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где была выполнена эзофагогастродуоденоскопия, и документировано состоявшееся кровотечение из острой эрозии желудка. Уровень гемоглобина снизился со 182 (при поступлении) до 92 г/л. Назначена консервативная терапия: ингибиторы протонной помпы, парентеральные препараты железа. Спустя

3 сут. у пациента повторный эпизод гипотонии, сопровождавшийся давящей болью за грудиной. На ЭКГ — появилась отрицательная динамика в виде очаговых изменений в перегородочной и верхушечной областях миокарда ЛЖ, что было расценено как острый инфаркт миокарда. Пациента перевели в отделение кардиореанимации, где через 4 сут., несмотря на проводимое лечение, он скончался. На момент смерти уровень гемоглобина был 101 г/л. Труп был направлен на аутопсию с диагнозом: *Основной: ИБС: острый инфаркт миокарда передне-перегородочной и верхушечной областей ЛЖ. Фоновое заболевание: атеросклероз коронарных артерий, гипертоническая болезнь III стадии.*

*Осложнения заболевания: острые эрозии слизистой желудка, состоявшееся ЖКК, постгеморрагическая анемия.*

*Сопутствующая патология: атеросклероз церебральных артерий и аорты, последствия перенесенного инсульта, ДГПЖ, острая задержка мочи от 28.06.2013, катетеризация мочевого пузыря.*

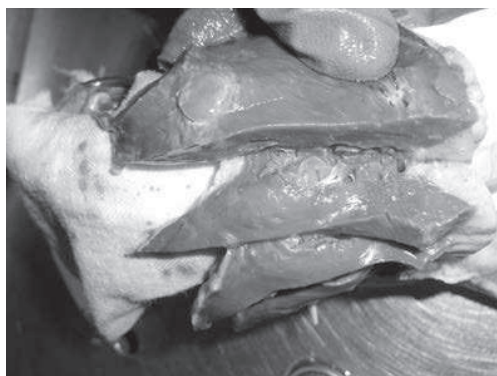
На аутопсии диагноз был полностью подтвержден (рисунок 1).

Анемия сыграла ключевую роль в смерти у пожилого “сосудистого” пациента. И это не голословное замечание.

Согласно международным позициям анемия — независимый фактор риска инфаркта миокарда и госпитальной летальности у мужчин и серьезных сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и у женщин [1].

С патофизиологических позиций системная гипоксия, обусловленная анемией, утяжеляет и обостряет течение ИБС. В этом плане предыдущие исследования автора показали, что среди поступивших 2473 больных с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКС $\downarrow$ ST) у 1595 (64,5%) была выявлена анемия, в т.ч. у 1482 (92,9%) — гипохромная. Среди них были 4 категории больных: у 274 (18,5%) причиной гипохромной анемии была хроническая почечная недостаточность (ХПН), вследствие артериолонефро-склероза на фоне гипертонической болезни, у 157 (10,6%) — злокачественные новообразования различных локализаций, у 585 (39,5%) имелись анамнестические указания на различные кровотечения, в т.ч. у 446 (30,1%) — ЖКК из эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 466 (31,4%) пациентов установить генез гипохромной анемии не удалось. У пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА) средней и тяжелой степенью риск развития инфаркта миокарда достоверно был выше, чем у больных с легким снижением гемоглобина или его нормальным уровнем — 93,7% и 97,3% vs 84,2% и 78,4%, соответственно ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

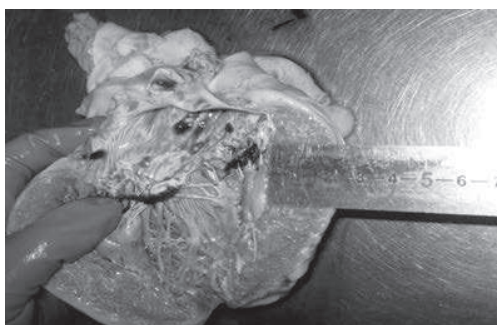
У пациентов с ОКС $\downarrow$ ST и тяжелой ЖДА, частота развития кардиогенного шока достоверно выше,



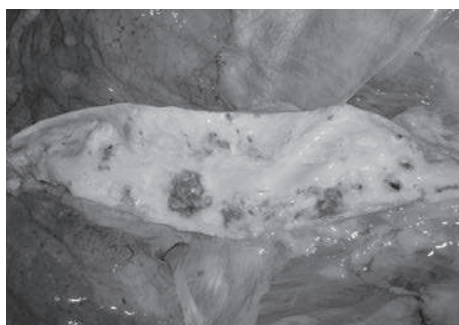
Острый инфаркт миокарда



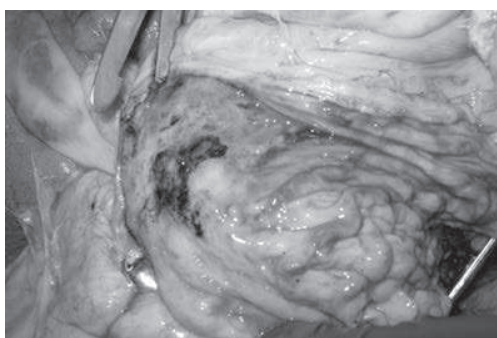
Атеросклероз коронарных артерий



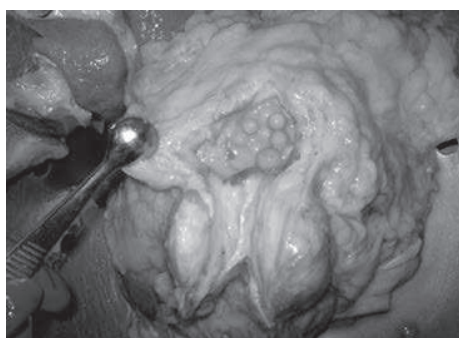
Гипертрофия левого желудочка



Атеросклероз аорты



Острые эрозии желудка ДГПЖ



Камни в мочевом пузыре

Рис. 1 Подтверждение диагноза 83-летнего пациента К.

чем у больных с анемией средней и легкой степеней, а также при нормальном уровне гемоглобина — 93,4% vs 59,2%, 51,1% и 53,6%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей у больных ОКС↓ST с ЖДА развиваются чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина — 36,2%, 64,8% и 68,8% vs 17,5%, соответственно, ( $p < 0,05$ ) и не зависят от тяжести ЖДА ( $p > 0,05$ ) (таблица 2).

У пациентов с ОКС↓ST в сочетании с гипохромной анемией смертельный исход наступает в каждом пятом случае, тогда как среди тех же пациентов без анемии умирает каждый десятый (Верткин А.Л. и др., 2011). Учитывая, что большинство больных имеют многообразную соматическую патологию, что с одной стороны утяжеляет течение заболевания и ухудшает его прогноз, а с другой —

ограничивает лекарственную терапию и, в частности, антитромботическую (таблица 3).

Анемия наравне с другими факторами включена в шкалу риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) для определения более точного прогноза исходов ОКС [2]. Кроме того, Фремингемское исследование показало, что при хронической сердечной недостаточности (ХСН) анемия является независимым фактором риска смерти, а также утяжеляет течение ФК. У пациентов с неконтролируемым уровнем артериального давления (АД) анемия встречается гораздо чаще. Забегая вперед, необходимо сказать об основных причинах анемии у “сосудистых” больных. Это, как правило, ЖДА, вызванная приемом антиагрегантов и антикоагулянтов, либо анемия хронических заболеваний, обусловленная ингибированием эритропоэза.

Таблица 1

Частота развития инфаркта миокарда у больных ОКС↓ST в зависимости от наличия и тяжести ЖДА

Уровень гемоглобина, г/л	Количество больных ОКС↓ST, абс.	Частота развития инфаркта миокарда, абс. (%)
>120	878	688 (78,4%)
от 90 до 120	758	638 (84,2%)
от 70 до 90	537	503 (93,7%)*
<70	187	182 (97,3%)*
Итого:	2360	2011 (85,2%)

Примечание: \* – соответствует значению  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Осложнения при ОКС↓ST в зависимости от уровня гемоглобина

Осложнения	ОКС + анемия легкой степени (n=47)	ОКС + анемия средней тяжести (n=71)	ОКС + анемия тяжелой степени (n=106)	ОКС без анемии (n=97)
Кардиогенный шок (n=217)	24 (51,1%)	42 (59,2%)	99 (93,4%)*	52 (53,6%)
Наружный разрыв сердца (n=17)	2 (4,3%)	4 (5,6%)	7 (6,6%)	4 (4,1%)
ТЭЛА (n=153)	17 (36,2%)*	46 (64,8%)*	73 (68,8%)*	17 (17,5%)

Примечание: \* – соответствует значению  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Используемые антикоагулянты (n=928) у больных ОКС и анемией

Группы лекарственных препаратов	Частота назначения, абс.	Частота назначения, %
НМГ	84	9,1%
Непрямые антикоагулянты	27	2,7%
Антиагреганты	46	4,9%
Препараты соли $Fe^{2+}$	662	92,3%
Препараты соли $Fe^{3+}$	55	7,7%

Сокращение: НМГ – низкомолекулярный гепарин.

*Приведем клинический пример.*

*Больная В., 74 лет, госпитализирована в стационар с направительным диагнозом: “острая кишечная непроходимость” с жалобами на интенсивные боли в животе. Из анамнеза известно, что данные жалобы появились около 3 сут. назад. Кроме того, с 14 лет знает о митральном пороке сердца. В 1994г – баллонная вальвулопластика с последующим рестенозом. В течение пяти лет – постоянная форма фибрилляции предсердий. Три года назад перенесла ишемический инсульт. Периодически отмечает отеки ног, одышку, принимает фуросемид 40 мг 2 раза в нед. Длительно принимает варфарин бесконтрольно. При дальнейшем расспросе выясняется, что пациентка не знает, к каким последствиям может привести неправильный прием варфарина, и считает, что “варфарин – это успокоительное средство”.*

*В экстренном порядке определен уровень Международного нормализованного отношения (МНО), который оказался 20,92! В общем анализе крови обнаружено снижение гемоглобина до 73 г/л. При УЗИ выявлена жидкость в брюшной полости. Пациентке произведена лапаротомия. Диагностирован сегментарный некроз тонкой кишки, гематома корня брыжейки тонкой кишки с переходом на забрюшинную клетчатку, в брюшной полости обнаружено 200 мл геморрагической жидкости.*

Таким образом, узость терапевтического окна варфарина (МНО 2–3) требует тщательного контроля показателей гемостаза.

Но почему же “сосудистые” больные так “чувствительны” даже к малейшему снижению гемоглобина? Во-первых, гемическая гипоксия приводит к усилению симпатической активности и сердечного выброса, что приводит к гипертрофии ЛЖ и увеличению размеров сердца. Во-вторых, дефицит железа непосредственно влияет на диастолическую функцию, провоцируя развитие сердечной недостаточности и фиброза миокарда. В-третьих, дефицит железа ассоциирован с тромбоцитозом, что приводит к прогрессированию атеросклероза, тромбообразованию и увеличению смертности.

По определению ВОЗ анемия – это состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина: <130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин.

По данным российской статистики в Москве 29–34 чел. на 100 тыс. населения имеют низкий уровень гемоглобина. У пожилых людей распространенность анемии составляет 10–12%, а среди госпитализированных больных эта цифра варьирует от 20% до 80%.

Среди просмотренных 6867 амбулаторных карт регистратуры одной из поликлиник в 440



(6,4%) был отмечен низкий гемоглобин. Тогда как в многопрофильном стационаре из 2031 пациентов, госпитализированных в течение двух месяцев 2012г, анемию имели 278 (13,6%). Надо отметить, что это жители одного административного района Москвы. И такая разница в выявлении анемии на амбулаторном и госпитальном этапах, скорее всего, объясняется отсутствием, как преемственности, так и настороженности врачей поликлиник к данной проблеме.

Это иллюстрируется проведенным ретроспективным анализом 2081 умерших пациентов вне стационара. К сожалению, только у 648 (31,1%) из них проведено вскрытие, при этом в патологоанатомическом диагнозе анемия была указана в 56 (8,6%) наблюдениях. Для сравнения в стационаре среди 702 умерших в течение 6 мес. того же года, анемия в патологоанатомическом диагнозе была указана в 215 (30,6%) случаях.

На амбулаторном этапе среди пациентов с анемией преобладали женщины, как среди живых, так и умерших пациентов — 63,6% и 79,2%, соответственно, что подтверждает эпидемиологические данные (рисунок 2).

При анализе возрастной структуры оказалось, что средний возраст мужчин с анемией был в среднем 62,8 года, а у женщин — 58,9 лет. Оказалось, что женщины, имеющие анемию, умирают на 3,3 года раньше по сравнению с женщинами без анемии: 72,2 и 75,5 лет, соответственно. У мужчин такой тенденции не отмечено.

Таким образом, наличие анемии — это предиктор неблагоприятного исхода при любом заболевании, особенно у женщин.

По степени тяжести (критерий — уровень гемоглобина) анемия делится на легкую (гемоглобин 90–119 г/л у женщин и 90–129 г/л у мужчин), средней тяжести (90–70 г/л) и тяжелую (<70 г/л). В целом, у пациентов преобладает легкая анемия (76%). Однако стоит отметить, что 6% пациентов имеют тяжелую анемию, что свидетельствует о невнимательности медицинского персонала и несвоевременности госпитализации пациентов.

Среди умерших пациентов преобладает тяжелая анемия: 54% пациентов имели уровень гемоглобина <70 г/л.

Таким образом, тяжелая анемия — еще один предиктор неблагоприятного прогноза у соматических больных.

Как уже было отмечено выше, анемия — это всегда осложнение. Поэтому при выявлении сниженного уровня гемоглобина всегда необходимо проводить диагностический поиск для выявления основного заболевания. К сожалению, врачи на амбулаторном этапе не всегда строго соблюдают этот постулат. Из 166 мужчин и 274 женщин, имеющих анемию, в 63,3% и 61,8%, соответственно, указа-

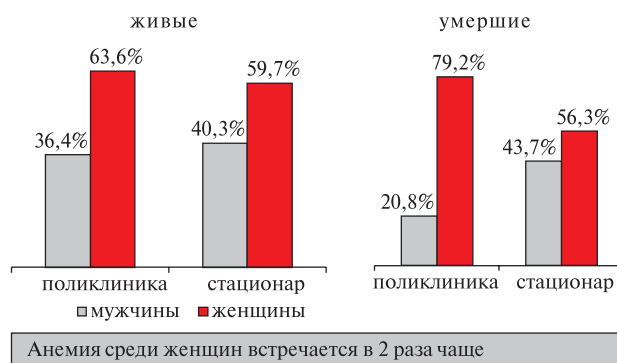


Рис. 2. Половая структура пациентов с анемией.

ния на причину анемии в амбулаторной карте отсутствуют.

Среди умерших в половине случаев причиной анемии являются “сосудистые” заболевания, каждый пятый пациент с анемией умирает от злокачественного новообразования. 8,3% случаев летальных исходов — это портальный цирроз печени с ЖКК, 4,2% — язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, 16,7% — другие причины.

Механизм развития анемии при выше перечисленных заболеваниях известен. При сердечно-сосудистых заболеваниях возникает ишемическое повреждение костного мозга, уменьшение синтеза эритропоэтина в почках, токсическое действие фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). Злокачественные новообразования обуславливают развитие интоксикации и угнетения функции костного мозга, нарушение всасывания железа, а также нарушение транспорта железа и насыщение им трансферрина, поглощение железа опухолевыми клетками. При циррозе печени, помимо ЖКК, развивается дефицит витамина В12, фолиевой кислоты, а также гемолиз при употреблении суррогатов алкоголя. Все эти механизмы с разными темпами приводят к появлению анемии.

Из 440 амбулаторных карт, где имелся общий анализ крови со сниженным уровнем гемоглобина, только в 27,6% случаев анемия была вынесена в клинический диагноз. А в 2/3 случаев этот факт был просто проигнорирован.

Приведем клинический пример.

*Пациентка Г., 83 года, наблюдалась в одной из поликлиник с диагнозом: ИБС: постинфарктный кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий на фоне атеросклероза коронарных артерий, гипертонической болезни 3 стадии, очень высокого риска. Последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. В амбулаторной карте в анализе крови от сентября 2012г уровень гемоглобина был 110 г/л, что соответствует легкой степени анемии. Однако в амбулаторной карте нет никакой трактовки этих изменений и не назначено лечение. Следующий анализ крови пациентке был*

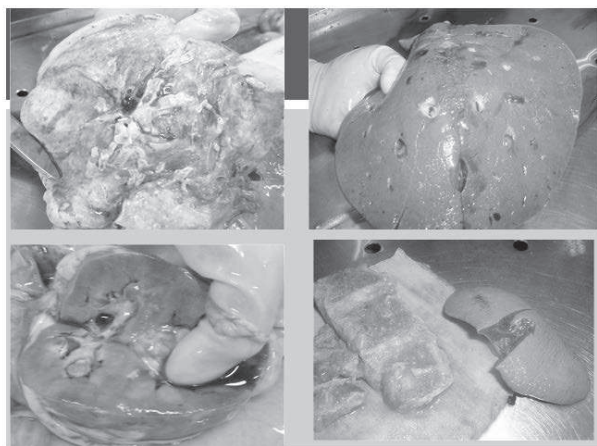


Рис. 3. Результаты аутопсии больной Г., 83 года. Малокровие внутренних органов (легкие, печень, почки, селезенка и костный мозг).

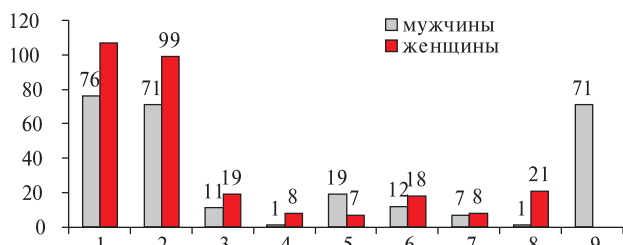


Рис. 4. Коморбидная патология у пациентов с анемией на амбулаторном этапе.

Примечание: 1 – гипертоническая болезнь, 2 – ИБС, 3 – сахарный диабет, 4 – ожирение, 5 – хроническая обструктивная болезнь легких, 6 – деформирующий остеоартроз, 7 – болезни почек, 8 – тиреодит, 9 – ДГПЖ.

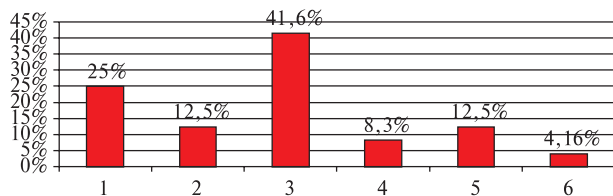


Рис. 5. Причины смерти пациентов, имеющих анемию, умерших на дому.

Примечание: 1 – острые эрозии с ЖКК, 2 – ТЭЛА, 3 – недостаточность кровообращения, 4 – кровотечения из опухоли, 5 – раковая интоксикация, 6 – ХПН.

выполнен в феврале 2013г, гемоглобин составил 81 г/л. Иными словами, в течение 6 мес. гемоглобин прогрессивно снижался без соответствующей реакции врача. Через месяц она дома умирает. На секции “сосудистый” диагноз был подтвержден. Причина смерти – ЖКК из острых эрозий и язв слизистой желудка. Анемия стала одним из ключевых факторов неблагоприятного исхода, усугубив и без того имеющуюся ишемию слизистой оболочки желудка, что привело к образованию острой язвы и фатальному ЖКК (рисунок 3).

Если диагноз анемии выносится в амбулаторную карту, в некоторых случаях применяется несуществующая классификация, как, например, в случае, когда участковым терапевтом указан диагноз: “терминальная анемия”.

Пациенты с анемией имеют массу соматических заболеваний. В современной медицине это получило название коморбидной патологии (коморбидность (лат. со — вместе, morbus — болезнь) — это наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Такое определение дал новому понятию Feinstein A. [3]. Коморбидность влияет на основное заболевание, утяжеляя его течение, видоизменяет привычную, классическую клиническую картину, обуславливает развитие осложнений).

Среди коморбидной патологии на амбулаторном этапе у пациентов с анемией (n=440) при жизни наиболее часто была следующая патология (рисунок 4).

При этом индекс коморбидности (примечание: индекс коморбидности — это количество заболеваний, приходящееся на одного человека) составляет 3,7.

Следует отметить преобладание сосудистой патологии (кардио- и цереброваскулярные заболевания: гипертоническая болезнь, различные формы ИБС, хроническая ишемия головного мозга), а также фоновых для них состояний — ожирение, сахарный диабет.

Все это еще раз подчеркивает необходимость в каждом пациенте в первую очередь видеть “сосудистого” и проводить диагностический поиск, направленный на выявление данной патологии.

Непосредственные причины смерти у пациентов с анемией (n=56), представлены на рисунке 5.

При этом треть осложнений связана с кровотечениями различной локализации.

Сегодня в литературе, а также в клинко-лабораторной практике принятой является классификация (рисунок 6), основанная на показателе среднего объема эритроцитов (MCV). По данному показателю анемии делятся на микроцитарные (MCV <80 фл), нормоцитарные (MCV 80–100 фл) и макроцитарные (MCV >100 фл).

При выявлении у пациента в общем анализе крови микроцитарной анемии — MCV <80 фл, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах (MCH) <27 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) <320 г/л, red sell distribution width (RDW) >14,5, необходимо выполнение следующего алгоритма, представленного на рисунке 7.

Одной из самых распространенных анемий является ЖДА. В клинике ЖДА выделяют 2 синдрома: анемический, т.е. характерный для любого вида анемии, и сидеропенический, связанный непосредственно с дефицитом железа в организме.

Анемический синдром характеризуется головокружением, головными болями, шумом в ушах, мельканием мушек перед глазами, слабостью, утомляемостью, снижением работоспособности, хронической усталостью, бледностью кожи и слизистых, сердцебиением, одышкой при физической нагрузке. О сидеропеническом синдроме можно говорить при наличии сухости кожи, ломкости и слоистости ногтей, появлении койлонихий, извращений вкуса и обоняния, глоссита, дисфагии, ангулярного стоматита, а также снижении интеллектуальных возможностей и способности к обучению у детей и подростков, тахикардии и диастолической дисфункции миокарда.

Необходимо помнить, что ЖДА всегда микроцитарная, но не все микроцитарные анемии ЖДА. Поэтому для правильной постановки диагноза ЖДА необходимо лабораторное определение обмена железа. Наибольшую настороженность со стороны врача должны представлять так называемые “красные флаги” при ЖДА. К ним относятся: ЖДА у мужчин и женщин после менопаузы; отсутствие ответа на лечение пероральными препаратами железа; сочетание ЖДА с похуданием, ознобами и потливостью. Все вышеперечисленные состояния могут быть симптомом недиагностированного рака различных локализаций.

Приведем клинический пример.

Пациент 63 лет поступил в клинику в связи со случайно выявленной микроцитарной анемией. Из анамнеза известно, что месяц назад перенес “кишечную инфекцию”, когда появились поносы, снижение аппетита, резкое похудание, субфебрильная лихорадка в вечерние часы. Амбулаторно принимал антибактериальные препараты, пробиотики, ингибиторы протонной помпы, ферменты с незначительным эффектом. В поликлинике при обследовании было выявлено снижение гемоглобина до 78 г/л, MCV-76 fl, в связи с чем пациент направлен на госпитализацию. В стационаре, согласно алгоритму диагностики микроцитарной анемии, определено снижение сывороточного железа (6 мкмоль/л), повышение уровня трансферрина до 4,5 г/л и снижение ферритина до 12 мкг/л. Таким образом, выявлена ЖДА. При дальнейшем обследовании: анализ кала на скрытую кровь — положительный; СА 19.9—6128 Ед/мл, УЗИ органов брюшной полости: очаговые изменения печени; ректоскопия: опухоль прямой кишки, взята биопсия, по результатам которой диагностирована умеренно дифференцированная аденокарцинома. Пациент переведен в специализированное учреждение для дальнейшего лечения.

К основным принципам лечения ЖДА относятся:

— Диетой восстановить запасы железа в организме нельзя. Всасывание железа из пищи ограничено. Максимальное количество железа, которое может всосаться из продуктов питания — 2,5 мг/сут. Из препаратов железа его всасывается в десятки раз больше.

Микроцитарная (MCV<80)	Нормоцитарная (MCV 80-100)	Макроцитарная (MCV>100)				
В основе — всегда дефицит железа - железо-дефицитная анемия - анемия хронических заболеваний - другие редкие анемии (талассемия, сидеробластная)	С увеличением эритропоэза в костном мозге - гемолиз - острая кровопотеря	Со снижением эритропоэза - лейкоз - миелома - апластическая анемия Нарушения синтеза эритропоэтина - болезни почек - болезни печени - хронические заболевания				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Мегалобластная</th> <th>Немегалобластные</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                             - В12-дефицитная анемия                              - Фолиево-дефицитная анемия                              - Лекарства токсины                         </td> <td>                             - алкогольная висцеропатия                              - заболевания печени                              - ХОБЛ                              - миелодиспластический синдром                         </td> </tr> </tbody> </table>	Мегалобластная	Немегалобластные	- В12-дефицитная анемия - Фолиево-дефицитная анемия - Лекарства токсины	- алкогольная висцеропатия - заболевания печени - ХОБЛ - миелодиспластический синдром
Мегалобластная	Немегалобластные					
- В12-дефицитная анемия - Фолиево-дефицитная анемия - Лекарства токсины	- алкогольная висцеропатия - заболевания печени - ХОБЛ - миелодиспластический синдром					

Рис. 6. Классификация анемии по среднему объему эритроцитов. Примечание: в России — это гипохромная, нормохромная и гиперхромная анемия, соответственно.

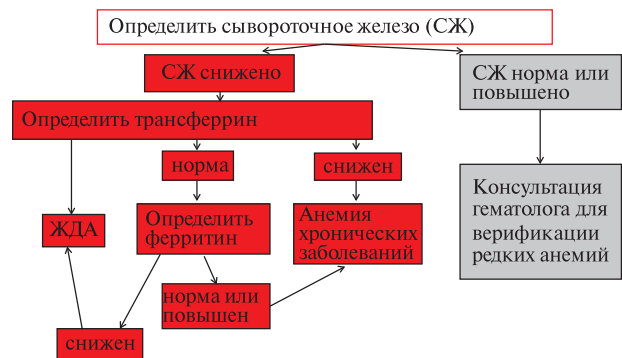


Рис. 7. Алгоритм при микроцитарной анемии.

— Для лечения ЖДА должны использоваться преимущественно препараты железа для приема per os.

Показаниями для парентерального приема препаратов железа являются:

- тяжелая ЖДА,
- непереносимость пероральных препаратов железа,
- нарушение всасывания, необходимость быстрого насыщения организма железом (предполагаемое оперативное вмешательство).

Несмотря на то, что парентеральное введение препаратов железа быстрее повышает уровень гемоглобина, прибегать к ним следует в отсутствие угрозы жизни только при нарушении всасывания. Препараты железа для парентерального введения часто вызывают тяжелые аллергические реакции. При внутримышечном введении возможно формирование инфильтратов и абсцессов. При ошибочном назначении препаратов железа парентерально легче происходит образование гемосидероза органов, нежели при приеме препаратов per os.

— Трансфузия эритроцитов проводится только по жизненным показаниям:

- тяжелая анемия с резко выраженными явлениями гипоксии,
- анемическая прекома и кома,



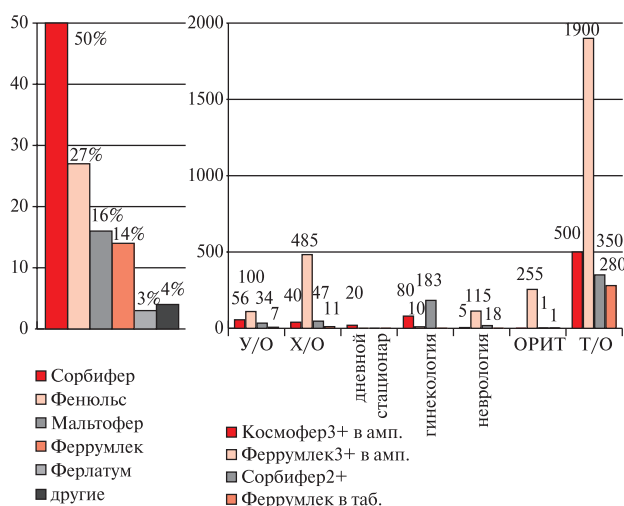


Рис. 8. Используемые препараты железа на амбулаторном этапе и в стационаре у больных ЖДА.

Сокращения: У/О – урологическое отделение, Х/О – хирургическое отделение, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, Т/О – терапевтическое отделение.

- кислородное голодание тканей при продолжающемся кровотечении,
- тяжелая анемия у пациента, нуждающегося в экстренной операции,
- острая анемия, вызванная острой кровопотерей (травма, операция, роды, шок) 30% от объема циркулирующей крови.

– Контроль эффективности лечения оценивается по наличию ретикулоцитарного криза, нормализации уровня гемоглобина и показателей метаболизма железа.

На амбулаторном этапе в большинстве случаев использовались препараты двухвалентного железа, а в стационаре – инъекционные формы препаратов железа, непоказанные в конкретных ситуациях (рисунок 8).

Препараты трехвалентного железа не обладают локальным раздражающим эффектом на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ и, соответственно, не вызывают ее эрозивно-язвенного поражения, что согласно проведенных исследований, является весьма актуальной проблемой для кардиологических пожилых больных. Трехвалентное железо не обладает окислительным эффектом, в то время как окисление двухвалентного железа в трехвалентное с целью переноса белком трансферрином сопровождается перекисным окислением липидов (ПОЛ). Отсутствие ПОЛ предотвращает окисление атерогенных фракций липопротеидов и образование свободных радикалов, что также немаловажно для “сосудистых” пациентов. Активное всасывание трехвалентного железа является контролируемым процессом, благодаря чему невозможно развитие передозировки и отравления препаратом железа.

Тогда как низкая молекулярная масса двухвалентного железа обуславливает быстрое и неконтролируемое поступление железа, что приводит к выделению нерастворимых осадков невсосавшегося железа, что проявляется как потемнение и пожелтение эмали зубов и появлением металлического привкуса во рту. Эти симптомы зачастую являются причиной отказа пациентов с ЖДА от терапии препаратами железа. В обмене железа и его регуляции принимает участие трехвалентное железо. При нормальном содержании в организме железа значительная часть его проходит через слизистую оболочку тонкой кишки в ток крови, определенная часть задерживается в слизистой. При недостатке железа в слизистой задерживается значительно меньшая его часть, основная часть оказывается в плазме.

При избытке железа в организме основная часть железа, проникшего в слизистую оболочку, в ней и задерживается. В дальнейшем эпителиальная клетка, наполненная железом, продвигается от основания к концу ворсинки, затем слущивается и теряется с калом вместе с невсосавшимся железом. Этот физиологический механизм всасывания включается в тех случаях, когда в просвете кишки имеется обычная содержащаяся в нормальной пище концентрация железа.

Хорошо известно, что трехвалентное железо лучше всасывается в кислой среде, что обеспечивает соляная кислота, вырабатываемая в желудке. Если же у пожилого пациента имеет место ахилия или атрофический гастрит, то  $Fe^{3+}$  перестает усваиваться, а концентрация  $Fe^{2+}$  в кишке в десятки и сотни раз превышает физиологические концентрации, что приводит к всасыванию ионного двухвалентного железа и его избытку в организме. Этот нюанс обязательно следует учитывать при лечении коморбидных больных старшей возрастной группы солями двухвалентного железа. При этом доказано, что прием больших доз препаратов  $Fe^{3+}$  при железодефиците не может привести к избытку железа, т.к. его излишки элементарно не усваиваются организмом. Любому врачу следует аксиоматично помнить постулат: “трехвалентное железо умеренно всасывается в физиологических концентрациях и абсолютно не всасывается в избыточных”.

При патологии двухвалентное железо из-за нарушения всасывания не может попасть в энтероцит и, соответственно, в кровоток, тогда как трехвалентное железо путем активного транспорта, независимо от нарушения процессов всасывания, обязательно попадает в кровоток, что приводит к устранению анемии. Железо, содержащее три валентные связи, практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами, которые в больших количествах принимает сосудистый больной с инфарктом или инсультом в анамнезе,



# Мальтофер®

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс



Vifor Pharma

## Вкусное и полезное железо

Можно  
применять  
во время  
беременности

Подходит  
для всей семьи,  
начиная с первых  
дней жизни  
(капли)

Широкая  
линейка  
форм

Лечение  
и профилактика  
железодефицитной  
анемии

Простота  
и удобство  
применения

Оригинальное  
из Швейцарии  
железо



### Раствор

для приема внутрь

Рег. П № 011981/05 от 14.08. 2008



### Таблетки

жевательные

Рег. П № 011981/03 от 14.08.2008



### Сироп

для приема внутрь

Рег. П № 011981/04 от 14.08.2008



### Капли

для приема внутрь

Рег. П № 011981/01 от 14.08.2008

Сокращенная информация по назначению:

Показания к применению: лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа, профилактика дефицита железа во время беременности, лактации, в детородном периоде у женщин, у детей, в подростковом возрасте, у взрослых. Противопоказания: перегрузка железом, нарушение утилизации железа, нежелезодефицитные анемии. Побочные эффекты: очень редко могут отмечаться признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастриальной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением невосстановившегося железа. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Суточную дозу можно принимать всю сразу во время или тотчас после еды. С помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп, можно рассчитать точную дозу препарата. Капли для приема внутрь, сироп и раствор для приема внутрь можно смешивать с фруктовыми и овощными соками или с безалкогольными напитками. Таблетки жевательные можно разжевывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. Особые указания: при назначении препаратов Мальтофер® больным сахарным диабетом следует учитывать, что он может увеличивать уровень глюкозы в крови.

Дата выпуска рекламы: май 2014.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация в инструкции по применению.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, [www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)



Рис. 9. Анемия у “сосудистых” больных.

Сокращения: ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИЛ – интерлейкины.

а данная полипрагмазия оправдана их тяжелым коморбидным статусом. Одним из препаратов трехвалентного железа является железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс, имеющий торговое название “Мальтофер”. Препарат обладает рядом свойств, дающих ему преимущества перед другими таблетированными препаратами железа. Это, прежде всего, его структурная схожесть с основным переносчиком железа — ферритином, которая обеспечивает прочную связь железа и переносчика в ходе обмена железа, а также гипоаллергенность в связи с содержанием декстрина. Структурное сходство с ферритином обуславливает механизм действия Мальтофера: железо из полимальтозного комплекса проникает в кровь путем активного контролируемого транспорта, в отличие от железа из двухвалентных препаратов, которое доставляется в кровь путем как активного транспорта, так и пассивной диффузии по градиенту концентрации, что приводит к появлению большого количества несвязанных с трансферрином токсичного железа, в основном в составе цитратных и альбуминовых комплексов [14]. Доказательная база препарата представлена рядом исследований, как с участием взрослых, так и с участием детей. Продемонстрирована высокая эффективность Мальтофера и его благоприятный профиль безопасности: нежелательные явления, в частности, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и окрашивание зубов на фоне его приема возникали крайне редко, по сравнению с препаратами двухвалентного железа [15,16]. Кроме того, в пользу препарата - крайне низкая вероятность передозировки: в исследованиях на крысах летальная доза препарата составила 2800 мг/кг массы тела. Для сравнения, летальная доза сульфата железа составила 255 мг/кг. Кроме того, за всю историю применения препарата не сообщалось о случаях тяжелой интоксикации [15].

В исследованиях также была продемонстрирована закономерно высокая приверженность к терапии Мальтофером и низкий уровень отказа от лечения [17-20]. Помимо Мальтофера, железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс содержится в препарате Феррум-лек. Однако Мальтофер является оригинальным препаратом, с которым проводились исследования по эффективности и безопасности. Феррум-лек, являясь генериком, такой доказательной базы не имеет. Таблетки Феррум-лека содержат аспартам, который распадается на компоненты, обладающие канцерогенным и токсическим действием на организм [21,22].

Одним из важных принципов лечения ЖДА является контроль за лечением. Лишь у половины пациентов на амбулаторном этапе и в 3/4 случаев в стационаре этот контроль осуществлялся.

Анемия у “сосудистых” больных (рисунок 9).

Снижение гемоглобина при ССЗ, как правило, проявляется двумя типами анемий: микроцитарной и нормоцитарной.

Микроцитарная анемия предполагает железодефицит, связанный с явной или скрытой кровопотерей. Причинами кровотечений могут быть острые эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ при системном атеросклерозе, а также ulcerогенный эффект и нарушения гемостаза при приеме антитромботических препаратов.

Нормоцитарная анемия, как правило, служит проявлением анемии хронических заболеваний.

Снижение гемоглобина является частым спутником ХСН и инфекционного эндокардита. При инфекционном эндокардите патогенез развития анемии связан с описанными подробно провоспалительными эффектами цитокинов.

Причинами развития анемии при ХСН могут быть нарушения эритропоэза и гемодилюция. Основную роль в патогенезе анемии при ХСН играет нарушение почечной перфузии и снижение выработки эритропоэтина. Дополнительными факторами служат негативные эффекты, связанные с повышенным синтезом медиаторов воспаления и гепсидина. Нарушения гемодинамики при ХСН способствуют снижению всасывания железа в кишечнике.

Что же касается “ложной” анемии, то при ХСН происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; это приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек, и, как следствие, повышению объема циркулирующей плазмы.

Лечение анемии при ХСН имеет принципиальное значение, т.к. известно, что анемия ухудшает прогноз и увеличивает летальность при ССЗ.

По данным некоторых авторов, в лечении анемии у больных ХСН с успехом использовали эритропоэтины. Применение эритропоэтина приводит



не только к устранению анемии, но и к достоверному уменьшению темпов развития гипертрофии ЛЖ и снижению сердечно-сосудистой летальности. В настоящее время получены данные, что эритропоэтин также обладает и прямым кардиопротекторным эффектом [9].

В апреле 2013г, американским обществом врачей были предложены рекомендации, основанные на обзоре публикаций на английском языке по лечению анемии при сердечно-сосудистых заболеваниях за период с 1947г по 2012г, согласно которым целесообразно отказаться от использования эритропоэтинов у пациентов с легкой и умеренной анемией и ХСН или ИБС. Объединенные результаты одиннадцати исследований показали, что использование эритропоэтинов у пациентов с ИБС и ХСН не снижает смертность. Доказано, что применение эритропоэтинов приводит к улучшению ФК

по NYHA. Однако анализ результатов четырех крупных исследований показал, что использование эритропоэтинов у пациентов с ХСН и легкой анемией увеличивает риск тромбозов.

В исследовании Anker S.D. et al (2009) показано, что применение у пациентов с ХСН, железа III карбоксиполимальтозата, повышает толерантность к нагрузке, а также улучшает ФК ХСН по NYHA [23].

Анемия — это распространенное заболевание, встречающееся часто в амбулаторной практике. Анемия является независимым фактором риска инфаркта миокарда у мужчин и серьезных сердечно-сосудистых осложнений, как у мужчин, так и у женщин. Поэтому любая анемия требует внимания, постановки диагноза и назначения лечения. К сожалению, на практике это далеко не так. Нет настороженности, причины анемии далеко не всегда устанавливаются, а, следовательно, лечение не назначается.

## Литература

1. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Am Heart J. 2006 Feb;151 (2):457–62.
2. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J 2010;31 (15):1872–80.
3. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. Journal Chronic Disease 1970; 23 (7): 455–68.
4. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. MJA of Australia 2008; 189 (2): 72–7.
5. Schoenberg NE, Kim H, Edwards W, Fleming ST. Burden of Common Multiple-Morbidity Constellations on Out-of-Pocket Medical Expenditures among Older Adults. Gerontologist 2007; 47, 4: 423–37.
6. Seeman TE, Guralnik JM, Kaplan GA, et al. The health consequences of multiple morbidity in the elderly: the Alameda County Study. J Aging Health 1989; 1: 50–66.
7. Hematology: the Latest directory. Under the General Ed. K. M. Abdulkadyrova. Of Eksmo; SPb.: Publishing house Owl, 2004. S. Russian (Гематология: Новейший справочник. Под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. Из-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2004. 928с).
8. Melnikova I. Anaemia therapies. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 627–8.
9. Melis M, McLoughlin JM, Dean EM. Correlations between neoadjuvant treatment, anemia, and perioperative complications in patients undergoing esophagectomy for cancer. J Surg Res 2009; 153: 114–20.
10. Saravana S, Rai A. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis: use of zinc protoporphyrin (ZPP) levels. J Rheumatol 2007; 34: 446.
11. Ruiz-Argüelles GJ, Díaz-Hernández A, Manzano C. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. Hematology 2007; 12: 255–6.
12. Gouva C, Nikolopoulos P, Ionidis J, Siamopoulos K. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int 2004; 66: 753–60.
13. Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. Heart 2008; 13: 379–86.
14. Geisser P, Muller A. Iron pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. Drug Research 1987;37:100-4.
15. Geisser P. Safety and Efficacy of Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex. A review of over 25 years of experience. Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2007; 57(6a):39–452.
16. Tobili JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2007; 57(6a):431–8.
17. Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric carboxymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. J Clin Apher 1993; 8:89-95.
18. Jaber L, Rigler S, Taya A, et al. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. J Pediatr Hematol Oncol. 2010 Nov; 32(8):585-8.
19. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. Int. J. Pediatr. 2011; 524520. Epub 2011 Oct 31.
20. Walter T, Zacarias I, Yanez CG. Tolerance and acceptability in infants of iron polymaltose complex. Ars Medici 2005; 9:428-31.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата “Феррум Лек”. [http://www.vidal.ru/drugs/ferrum\\_lek~23506](http://www.vidal.ru/drugs/ferrum_lek~23506).
22. Y Imaz S, Ucar A. A review of the genotoxic and carcinogenic effects of aspartame: does it safe or not? Cytotechnology 2014. DOI 10.1007/s10616-013-9681-0.
23. Anker S.D, Comin-Colet J, Filippatos G. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. N Engl J Med 2009; 361:2436-48.