



Желязодефицитна анемия – клинични насоки за диагностика и лечение

Мария Анастасова-Постаджиян, Виктория Върбанова

Клиника по хематология, ВМА – София

Резюме: Според дефиницията на Световната здравна организация анемия е състояние, при което стойностите на хемоглобина (Hb) са под референтните за съответната възраст и пол – под 130 г/л за мъже, под 120 г/л за жени, под 110 г/л за бременни жени. Високата честотата на желязодефицитната анемия (ЖДА) в световен мащаб и повишената майчина, перинатална и обща глобална смъртност, асоциирани със заболяването, го определят като социалнозначимо, особено в развиващите се страни. В контекста на диета, бедна на желязо, причината за анемичния синдром е ясна. Много по-комплексна е диагностиката, когато не е налице недохранване и за етиологичното изясняване и лечението на ЖДА се изисква мултидисциплинарен подход със съдействие между различни медицински специалисти.

Железният дефицит (абсолютен и функционален) е най-честата етиологична причина за развитие на анемия в приблизително 50% от всички случаи (10). Заболеваемостта в Европа е между 7-14 на 1000 човека годишно. По-честа е при деца, жени в детородна възраст и възрастни хора. В страните с диета, бедна на месо, заболяемостта е 6 до 8 пъти по-висока (4). ЖДА се асоциира със значително намаляване на качеството на живот и работоспособност, повишено чувство на умора, забавено когнитивно и двигателното развитие при погроставащите (11). ЖДА по време на бременност увеличава риска от ниско тегло на новороденото, майчина и перинатална смъртност (9). Всичко това определя ЖДА като социалнозначимо заболяване и неговата превенция, диагностика и лечение са основна здравна стратегия. Според СЗО 27% от новородените и погроставащите са с лека форма на анемия ($Hb < 110$ g/L), 0,2% – с тежка форма ($Hb < 70$ g/L), 24,6% от всички жени в детородна възраст са с анемия, като 0,6% са със степен 3/4 ($Hb < 80$ g/L), подобна честота е отчтена и по време на бременност: 26% ($Hb < 110$ g/L), 0,3% ($Hb < 70$ g/L) (12).

Желязото (Fe) е основен градивен елемент на Hb (хемоглобина), който е главният транспортер на O_2 и CO_2 , необходими за нормалните жизнени функции на всички органи и системи. Хомеостазата на желязото в организма се регулира от екзогенни (алиментарно желязо) и ендогенни фактори (цитокени, хепсидин и др.). За нуждите на организма Fe се набавя чрез два основни механизма:

1. Абсорбция на алиментарно Fe през дуоденалните ентероцити, приблизително 1-2 mg на ден.
2. 20-25 mg Fe се освобождават на ден от макрофагите при секвестриране на увредени и остарели еритроцити.

Нехемовото алиментарно Fe се превръща от феро- Fe^{3+} във феро- Fe^{2+} форма в гастроинтестиналния тракт (ГИТ), навлиза в абсорбционните ентероцити, където отново се окислява до феро- Fe^{3+} и преминава в системното кръвообращение, чрез което се пренася до Fe-зависимите системи от гликопротеина трансферин (transferrin, Tf). Нормално насищането на Tf с Fe^{3+} (iron-saturation of transferrin, TSAT) е приблизително 30%. Навлизането на Fe в клетките се опосредства

от връзката на Tf с неговия рецептор (TfR1) и рецепторно-контролирана ендоцитоза на комплекса Tf-TfR1. В еритроидните клетки желязото се използва за синтеза на хем. Част от вътреклетъчното желязо се съхранява в неактивна форма – като феритин, който контролира освобождаването му при нужда. Основна роля в регулацията на желязната обмяна изпълнява хепсидинът (13). Хепсидинът е хормон-синтезиран от хепатоцитите. Той е негативен регулатор на чревната резорбция на Fe^{2+} и еfluxа на Fe^{2+} от клетките на PEC – ретикулоендотелната система (14). В последните години се доказва значението на еритроферона като основен регулатор на продукцията на хепсидин. Еритроферон се синтезира и отделя от еритробластите в отговор на еритропоетин. Еритроферонът намалява експресията на хепсидин и негативния му ефект върху желязната абсорбция и метаболизъм (15). Друг негативен регулатор на хепсидин е тъканната хипоксия (16). Съществуват доказателства, че инфламаторни цитокини като IL-6 увеличават секрецията на хепсидин (17), водещо до намаляване на абсорбцията на алиментарно желязо и утилизиратето му от резервните депа, което се смята за пряка причина за развитието на анемия при функционален желязен дефицит при хронични заболявания (неоплазии, хронични възпалителни заболявания, ревматоиден артрит и др.) (18).

Класификация

От страна на репродуктивната система причина за желязен дефицит е меноразията (1); на ГИТ – езофагит, варици на хранопровода, хиатусна херния (има се предвид улцериреща херния, неусложнената не би причинила желязен дефицит), пептична язва, хронични възпалителни заболявания на червата, хемороиди, карциноми – на стомах, колоректален карцином, редки причини – ангиодисплазия, наследствена хеморагична телеангиектазия (1). Някои причини са малабсорбционни – цюлиаксия, атрофичен гастрит (да се има предвид развитието му на база на предходен желязен дефицит), гастректомия (1). Физиологични причини за желязен дефицит са растеж, бременност, вегетарианство, възрастна популация. От страна на генитоуринарна система – хематурия (рядка причина). Други причини са свързани с пароксизмална нощна хемоглобинурия, чести флеботомии и даряване на кръв. Разпространена повсеместно причина е и инфекция с паразити от вида анкилостоми.

Анамнеза

Една от най-сериозните и чести причини за наличието на желязен дефицит са гастроинтестиналните злокачествени заболявания. Това е и повод гастроентерологическите дружества да изработват ръководства за диагностика и лечение на пациенти с желязен дефицит. При жени в хетерогенна възраст е важно събирането на информацията относно количество и продължителност на менструацията. Други редки причини за хронична кръвозагуба са хемоптизис, хематурия. Разпитът трябва да се насочи и към анамнеза за използването на нестероидни противовъзпалителни лекарства, стероиди, които може да причинят раздразнение на гастроинтестиналната лигавица и кръвозагуба. Важна информация е и анамнезата относно коремни операции, предишен епизод на анемия и терапия с желязен препарат.

Преглед

Промените, наблюдавани в статуса на пациентите

с желязен дефицит, се проявяват в различна степен според тежестта на анемията и расата (1). Характерна е бледостта на лигавиците. Наблюдават се множество промени в епителиализиращите тъкани, свързани с недоимък на желязо: езофагнална набразденост, койлонихия, глосит, ангуларен стоматит, атрофия на стомашната лигавица. Точните причини за наблюдаваните промени и желязодефицитната анемия са все още неизяснени. Например атрофията на езика, набраздеността на хранопровода и ангуларният стоматит се срещат при повече от 15% от пациентите с желязодефицитна анемия във Великобритания. Тези промени са в пъти по-рядко срещани при пациенти от други райони на света (6).

Неуспех в лечението трябва да насочи към друго заболяване, причиняващо симптоми, клиника и лабораторна находка, сходни с тези при желязен дефицит. Това може да са анемия при хронично заболяване, отравяне с олово, таласемия, аутоимунна хемолитична анемия и др. (3).

Желязодефицитната анемия поставя множество проблеми в диагностично отношение предимно пред гастроентеролозите. Американското дружество по гастроентерология дава насоки за диагностичното и уточняване (7):

1. Препоръчва се провеждането на гастроскопия и колоноскопия при асимптомни мъже и жени в менопауза.
2. При безсимптомни жени в хетерогенна възраст се препоръчва провеждането на гъбудиректна ендоскопия пред самостоятелното лечение с желязен препарат.

Лабораторна констелация

В чистия вариант на желязодефицитна анемия лабораторните показатели включват: анемия, микроцитоза (намаление в MCV), хипохромия, ниски стойности на феритин и тотален желязосвързващ капацитет (2, 6). При хронична таласемия и анемия също се наблюдава микроцитоза (5). Друг показател – ширина на разпределение на еритроцитите по обем RDW, е отчетливо по-голям при анемия вследствие на желязен дефицит, отколкото при таласемия или анемия при хронично заболяване (5). Феритинът е острофазен протеин. Остро възпаление може да прикрие една желязодефицитна анемия.

Разграничаване на абсолютен желязен дефицит (грешка в диетата, кръвозагуба) от функционален желязен дефицит (переразпределение на желязо в организма с нарушена утилизация – хронично възпаление, съпътстващи неопластични заболявания, системни съединително-тъканни заболявания) и липса на желязен дефицит се базира на измерените индивидуални стойности на феритин и насищането с Fe^{3+} на трансферин (total iron-saturation of transferrin, TSAT – норма ~30%) (19). Индивидуалният TSAT се изчислява по следната формула:

$$TSAT = (\text{SerFe} \times 100) / \text{ТЖСК}$$

В зависимост от стойностите на феритина и TSAT се разграничават следните състояния: АЖД (феритин <30 ng/ml, TSAT < 20%), ФЖД (феритин 30-500 ng/ml, TSAT < 50%), липса на желязен дефицит (феритин >800 ng/ml, TSAT ≥50%).

Лечение на желязодефицитна анемия

Всички пациенти с доказан АЖД са показани за заместителна терапия с желязо-съдържащи препарати за интравенозно или перорално приложение. Оралните препарати съдържат гъбувалентно или тривалентно желязо. Дъувалентните желязни соли имат по-висо-

ка бионаличност в сравнение с тривалентните и са с по-добра поносимост. За интравенозно приложение са на разположение различни комплекси на Fe^{3+} с глюко-нат, карбоксималтоза, глюко-нат-сукрозни комплекси. В повечето случаи лечението се провежда чрез перорални форми, които се приемат за по-физиологични и с по-редки животозастрашаващи странични реакции. Обичайно е необходимо приложение на дози железен препарат 150-200 гр. дневно. Важно е да се спазват изискванията при прием на железен препарат – на гладно, без млечни продукти поне 2 часа след прием на медикамента, витамин С подпомага усвояването. Трябва да се обърне внимание за възможно оцветяване на фекалиите в черно. Странични прояви се наблюдават при 10-20% от пациентите – болки в корема, запек или диария и гр. При проявата им е уместно коригиране на дозата, прием на течни форми. Към парентерално приложение се прибегва при невъзможност за приемане през устата, изразена изява на странични прояви, свързани с медикамента, при бременност, когато е необходимо бързо възстановяване на депата или голяма оперативна интервенция. Парентерални форми се асоциират с повишен риск за анафилактични реакции, шок и смърт, поради което е важно да се осигури възможност за кардиопулмонална ресусцитация при употребата им. В клиничната практика вече широко се използват и така наречените липозомални форми на железо. При тях бионаличността на миекроелемента е в пъти по-голяма, отколкото при прием на неговата свободна форма. Появата на странични действия като болки в корема и остатъчен послевкус са по-ниски при липозомалната форма.

Отговор към лечението се очаква в рамките на три седмици след започването му. Установява се покачване на хемоглобин и MCV, може да се наблюдава ретикулоцитоза. Продължителността на лечението обхваща

приблизително шест месеца. Желателно е продължаване на приема на железен препарат в продължение на три месеца след стабилизиране на хематологичните показатели. При неуспех в лечението трябва да се вземе предвид наличието на хронично заболяване, таласемия, хронична инфекция, заболяване на съединителната тъкан, неоплазия, наличието на друг дефицит, водещ до анемия – B12 дефицит, фолатен дефицит, продължаващо кървене.

Друг терапевтичен подход е заместителната терапия с еритроцитен концентрат (ЕК). Една единица ЕК (300 ml) има Hct 50-80%, 42.8-80 g Hb, съответстващ на 147-278 mg Fe или 128-240 ml пречистени RBCs (20). Това определя ЕК като единствената терапевтична опция, която може да осигури бързо покачване на Hb и Hct и корекция на анемията. Трансфузията на една единица ЕК (~300 ml) покачва Hb с 10 g/L и Hct с 3% при пациент със среден ръст и тегло (20). Същевременно заместителната терапия с ЕК се асоциира с повишен риск от нежелани реакции: трансфузионни реакции (хемолитични, нехемолитични, фебрилни), трансфузия-свързано циркулаторно обременяване, трансмисия на вирусни инфекции (HBV, HCV, HIV), бактериално замърсяване, свърхнатоваване с железо, алоимунизация, повишен риск от тромбози, поради което има определени ограничения в индикациите за употреба само при спешни състояния с животозастрашаваща анемия.

Желязодефицитната анемия е значим медицински проблем предвид нейното разпространение и усложненията, до които може да доведе. Влиза в съображение на голям кръг медицински специалности, което определя интердисциплинарния подход при справяне с това заболяване. Колaborацията между различни медицински специалисти е съществена както тук, така и при голям част от заболяванията.

Библиография:

- Prodan D, Baglin T. Oxford handbook clinical heamatology. Oxford University Press. 5-th edition 2015.
- Hempel EV, Bollard ER. The Evidence-Based Evaluation of Iron Deficiency Anemia. Med Clin North Am. 2016 Sep. 100 (5): 1065-75.
- Donker AE, Schaap CC, Novotny VM, Smeets R, Peters TM, et al. Iron Refractory Iron Deficiency Anemia (IRIDA): A heterogeneous disease that is not always iron refractory. Am J Hematol. 2016 Sep 19.
- evi M, Rosselli M, Simonetti M, Brignoli O, Cancian M, Masotti A, et al. Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care. Eur J Haematol. 2016 May 7.
- Hoffmann JJ, Urrechaga E, Aguirre U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2015 Nov 1. 53 (12): 1883-94.
- Mateos Gonzalez ME, de la Cruz Bertolo J, Lopez Laso E, Valdes Sanchez MD, Nogales Espert A. [Review of haematology and biochemistry parameters to identify iron deficiency] [Spanish]. An Pediatr (Barc). 2009 Aug. 71 (2): 95-102.
- Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011 Oct. 60 (10): 1309-16.
- The global prevalence of anemia in 2011. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, ISBN 978 92 4 156496 0, 2015; 1-48.
- Kozuki N, Lee AC, Katz J. Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. J Nutr. 2012; 142: 358-62. doi:10.3945/jn.111.149237.
- Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. Lancet Glob Health. 2013; 1:E 16-E25. doi:10.1016/S2214-109X(13)70001-9.
- Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin et al. Anaemia in low-income and middle-income countries. Lancet. 2011; 378: 2123-35. doi:10.1016/S0140-6736(10)62304-5.
- The global prevalence of anemia in 2011. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, ISBN 978 92 4 156496 0, 2015; 1-48.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. Cell. 2010; 142: 24-38.
- Nemeth E, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004; 306 (5704): 2090-3.
- Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014; 46: 678-84.
- Nicolas G, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. J Clin Invest. 2002; 110 (7): 1037-44; Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. Cell Cycle 2008; 7 (1): 28-32.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood. 2010; 116: 4754-61.
- Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. Med Oncol. 2008; 25: 12-21.; Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 1011-23.
- Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2018.
- Miller Y., Bachowski G., Benjamin R., et al. Practice guideline for blood transfusion: a compilation from recent peer-reviewed literature (ed2): 2007.