

# ЖЕЛЯЗОДЕФИЦИТНИ АНЕМИИ

**ПОРАДИ ШИРОКАТА СИ РАЗПРОСТРАНЕНОСТ ЖЕЛЯЗОДЕФИЦИТНИТЕ АНЕМИИ (ЖДА)** представляват сериозен социален проблем. В приложения обзор се разглеждат физиологията и патологията на обмяната на желязо в организма, неговата роля за нормалното функциониране на всички тъкани и органи, степените на железен дефицит, симптомите на ЖДА, основите за поставяне на диагноза и възможностите за съвременно лечение.



проф. д-р Лиана  
Герчева, гм

АСК УМБАЛ Токуда,  
гр. София

**Ж**елязодефицитните анемии (ЖДА) са краен резултат от различни нарушения във физиологичното функциониране на организма (диетични свръхограничения, нарушена желязна абсорбция, хронично кървене, уринарна загуба на желязо, недостиг на депонираното желязо при бърз растеж или повишена консумация).

Обичайно при възрастни лица с тегло около 70 kg за едно денонощие през гастроинтестиналния тракт се абсорбира 1 mg желязо, крайно недостатъчно за покриване на много по-високите нужди на организма, възлизаци

на 20-25 mg. Разликата се компенсира от ежедневната физиологична хемелиза на 0.8% от циркуиращите остарели еритроцити, при чийто разпад се освобождават железни молекули. Железен дефицит се появява тогава, когато целият телесен резерв от депонирано желязо намалее. Това се случва много преди клиничната изява на анемия и е най-честото обменно нарушение в света. Поради широката си разпространеност ЖДА представлява сериозен социален и икономически проблем.

Желязото участва в редица жизненоважни метаболитни процеси:

транспорт на кислород и на електрони, синтез на ДНК и клетъчно деление. Общото съдържание на желязо при мъже е 4.5 до 5.5 g, при жени – 3.5 до 4 g. Внася се чрез храната, в която е или под формата на хем (в месни продукти – хемоглобин/миоглобин), или като неорганични соли/органични комплекси (в растителни храни – зърнени, зеленчуци и плодове). Желязото в хема е във феро форма ( $Fe^{2+}$ ), а в неорганичните соли – във фери форма ( $Fe^{3+}$ ). В стомаха чрез протеолиза хемът се освобождава, след което целият се абсорбира в дуоденалните ентеро-

цити с помощта на хем-носител протеин (НСР-1). В цитоплазмата на ентероцитите хемът се разгражда от хем-оксигеназа, отделяйки двувалентно желязо. Растителното желязо се освобождава от носителите си (белтъчни и небелтъчни) чрез солната киселина на стомаха, след което, преминавайки в дуоденума, с помощта на феро-редуктазата на вилозните клетки се превръща от тривалентна в двувалентна форма. Последва абсорбция в ентероцитите на дуоденума и йеюна, като феро-формата навлиза през специфичен трансмембранен канал<sup>[1]</sup>. В ентероцитите част от желязото се свързва с апоферитин и се образува феритин, представляващ основното лабилно желязно депо. Останалото желязо чрез ензима феро-оксидаза (хепхестин) се оксидира обратно до феро-форма, свързва се с разположен в ентероцитната мембрана вътреклетъчен транспортен протеин (феропортин) и преминава в кръвта. Експортът на желязо от ентероцита към кръвта се регулира от циркулиращия полипептиден хормон хепцидин, който се произвежда от черния дроб. При наличие на достатъчно количество желязо в кръвта хепцидинът се свързва с феропортин и го блокира. По този начин се пречи на „предозирането“ с алиментарно и/или медикаментозно желязо. Аналогично хепцидинът блокира и освобождаването на рециклирано вече желязо от депата му в макрофагите. Дисрегулацията на желязния баланс при вторична анемия, предизвикана от възпаление или неоплазма, може да се отгаде на неконтролирано увеличение на хепсидина, което води до намалено циркулиращо желязо без да е налице истински желязен дефицит<sup>[2]</sup>.

Транспортът на желязото в кръвта

се реализира от специфичен гликопротеин ( $\beta$ -глобулин) – трансферин. Той свързва освободеното от ентероцитите, макрофагите или хепатоцити желязо. Трансферинът има два свързващи участъка за феро-йони. Афинитетът му към желязо е много висок, което спомага да се минимализират свободните желязни йони в циркулацията и по този начин риска от про-оксидантното им вредно действие. Високата трансферинова сатурация в кръвта стимулира синтез на хепсидин, който блокира феропортин в лизозомите, намалявайки резорбцията на желязо през тънките черва и така се запазва физиологичното равновесие.

Рецептори за трансферин има върху клетъчната мембрана на всички еритробласти, като броят им варира според нуждите от желязо. След свързване на трансферина с рецептора му последва ендоцитоза на комплекса рецептор-трансферин, инфлукс на водородни йони и понижаване на клетъчното рН (подкисляване), улесняващо освобождаването на свързаното желязо и излизането му от ендозомата. Накрая ендозомата, съдържаща апотрансферин (трансферин без желязни йони), заедно с рецептора се връща на клетъчната повърхност, ставайки отново част от клетъчната мембрана. Веднъж попаднало в цитоплазмата, желязото се поема от митохондриите за синтез на хем или се складира като феритин, или хемосидерин<sup>[3]</sup>.

Желязната обмяна е от затворен тип с многократна реутилизация на наличното в организма желязо. Около 30% от последното е свързано с белтъци в желязни депа под формата на феритин и/или хемосидерин. Желязото във феритина (до 4 500 Fe<sup>3+</sup> атоми) е разтворимо, под

форма на желязен хидрохлорид и се освобождава лесно при нужда. При свърхнатоваване с желязо част от феритина се денатурира и превръща в хемосидерин<sup>[3]</sup>. Желязото в хемосидерина е в неразтворима форма и се мобилизира много по-трудно. Най-много желязни депа има в Купферовите клетки и хепатоцитите.

## Видове желязен дефицит

Желязният дефицит се развива постепенно, като появата на анемия е последен негов стадий. Описани са пред-анемични състояния, които обичайно са безсимптомни и се диагностичират въз основа на изследваните показатели на желязната обмяна. Описани са 3 форми, явяващи се също фази на недоимък на желязо:

- **Ларвиран желязен дефицит:** Представлява начално изчерпване на желязните депа – липсват субективни оплаквания и лабораторни промени, понижен е единствено серумният феритин, открива се случайно.
- **Латентен желязен дефицит:** Прогресиращо изчерпване на желязните депа, с дискретни клинични прояви. Понижени са серумният феритин, серумното желязо, повишен е ТЖСК, но все още липсва анемия<sup>[4]</sup>.
- **ЖДА:** Изчерпани са желязните депа, налице е недостиг на желязо за синтез на хем и на желязо-съдържащите ензими – развива се разгърнатата клинична картина на анемия.

## Етиологична класификация на ЖДА

*Диетично свързана ЖДА:* среща се при продължително кърмени деца с късно захранване; недохранени лица с интестинални паразити; рядко при пълни вегетарианци (при липса на месна храна ЖДА се развива за около 8 год., но в клиничната практика това се случва рядко, основно при вегани)<sup>[5,6]</sup>.

*ЖДА от резорбтивни причини:* хроничен атрофичен гастрит, ахлорхидрия, продължителен прием на антиацидни средства; субтотална стомашна резекция (поради бърз пасаж, заобикаляне на дуоденума и намалена секреторна площ за солна киселина); резекция на тънки черва; ентерити<sup>[6,7]</sup> и др.

*ЖДА от хронична кръвозагуба:* мено- и метрорагии (при 10% от жените има месечна менструална кръвозагуба над 80 ml); кървящи хемороиди; окултно кървене от храносмилателния тракт; чести епистаксиси; ди-афрагмална херния (счита се за една от най-честите причини за ЖДА при възрастни); хематурия<sup>[7,8]</sup>.

*ЖДА, съпътстваща продължителен прием на антикоагуланти:* може да се регистрира остро или хронично кървене, най-често от гастроинтестиналния тракт<sup>[9]</sup>.

*ЖДА поради повишени нужди на организма от желязо:* бременност и лактация (при бременност се губят до 1000 mg желязо; при лактация – по 30 mg месечно); при погроставящи (наличните преди железни запаси се оказват недостатъчни за бързо нарастналата телесна маса)<sup>[10]</sup>.

## Патогенеза

Железният дефицит затруднява обменните клетъчни процеси. Нарушен е синтезът на хем, оттам на хемоглобин, затруднена е функцията на миоглобина. Хемоглобинизацията в еритробластите е потисната. Намалява активността на желязо-свързващите ензими с резултат непълноценен цитоплазматичен метаболизъм.

Редуцираният хемоглобинов пълнеж е причина за характерните микроцитоза и хипохромия на еритроцитите при ЖДА. Миоглобинът, който служи като кислородно депо за работещите мускулни групи е с понижена функция. Понижени са количеството и активността на желязо-съдържащите ензими (цитохроми, сукцинат дехидрогеназа, каталаза, пероксидаза, рибонуклеозид редуктаза и др.).

Потиснат е енергийният метаболизъм на еритробластите и на активно делящите се клетки на кожа и лигавици (епител, ендотел). Редуцира се антиоксидантният капацитет на организма, уврежда се бактерицидната способност на гранулоцитите и моноцитите. Намалената антиоксидантна защита е предпоставка за ускорена липидна пероксидация и „втвърдяване“ на еритроцитната мембрана с краен резултат скъсена преживяемост на еритроцитите.

Кожата и лигавиците са дистрофични, стига се до атрофия на оралната и гастроинтестиналната мукоза (намалена секреция на солна киселина и малабсорбция). Ензимният железен дефицит засяга най-малко 20 ензимни системи от цикъла на Кребс, което нарушава най-различни органни функции. Постепенно се развива хронична хипоксия на целия организъм<sup>[9,11]</sup>.

## Клинична картина

Характерните симптоми на ЖДА се появяват бавно и постепенно, при което пациентите се адаптират към тежестта на анемията. При тежък, хроничен железен дефицит се регистрират нездравяващи рагади по устните, чупливи нокти, косопад, парене на езика<sup>[12,13]</sup>. Чест симптом са болки в мускулите (главно на долните крайници), умора, сърцебиене, световъртеж, задух, намалено либидо. Умора се появява в много случаи още по време на латентния железен дефицит. Обективно се установяват бледи кожа и видими лигавици, по-рядко суха, хипотрофична кожа, изгладен език, данни за стоматит, деформирани нокти. Характерни за разгърнатата клинична картина на умерена ЖДА са описаните малък и голям сидеропенични синдроми<sup>[14]</sup>:

- **Малкият сидеропеничен синдром** включва две характерни клинични версии, т.нар. „Синдром на уморената домакиня“ (проявява се с отпадналост, постоянна умора, нервност, избухливост, намален физически и интелектуален капацитет) и „Синдром на неспокойните крака“ (състояние на безпокойство, необяснима нервност, безсъние или обратно – сънливост, свързани с понижено на серумния феритин).
- **Големият сидеропеничен синдром** се проявява с гастрална диспепсия (безапетитие, гадене, отвращение към миризми и храни, повръщане), с чревна диспепсия (диария) и/или със синдрома на Plummer-Vinson-Rossolimo-Bechterev (атрофия на папилите на езика, букалната, фарингеална и стомашна лигавици), съчетани с изразени

адинамия, главоболие, световъртеж и сърцебиене<sup>[14]</sup>.

Диагнозата ЖДА се базира на клиничните симптоми и следните лабораторни показатели<sup>[15]</sup>:

- Нисък хемоглобин при нормален или само леко понижен еритроцитен брой, понижени MCV и MCH, морфологично установими микроцитоза, хипохромия и анизоцитоза на еритроцитите.
- Ретикулоцитите са в референтни граници или леко понижени.
- Насищането на трансферина е ниско, серумният феритин е намален.
- Понижено е серумното желязо.
- Повишен тотален желязо-свързващ капацитет (ТЖСК) поради компенсаторно увеличеното количество на трансферина.

Много е важно ЖДА да се отиференцира от другите микроцитни анемии – таласемии, анемия при хронично заболяване, сидеробластна анемия, тъй като терапевтичният подход е различен.

## Лечение на желязодефицитна анемия

Пероралната терапия се провежда с медикаменти, съдържащи предимно физиологично предпочитаното двувалентно желязо. Необходимата дневна доза е 200-300 mg елементарно желязо в един или два приема<sup>[16]</sup>. Железните препарати не се приемат заедно с антиацидни медикаменти, понижаващи стомашната

киселинност с фитати, фосфати и с магнезий/калций-съдържащи храни, тъй като последните блокират абсорбцията на желязото. Не се препоръчва и едновременен прием с чай, кафе, мляко, които намаляват резорбтивната способност с до 30%. Изпращенията се оцветяват в черно. Страничните лекарствени реакции са предимно гастроинтестинални – поява на киселини, запек или диария.

Парентералната терапия е предпочитан вариант за по-бърза корекция при много тежка ЖДА, при противопоказания или неефективност на пероралната (резекция на горния отдел на стомашно-чревния тракт, хронично-хемодиализа). Препаратите съдържат стабилизирано тривалентно желязо, с възможност за 100% резорбция при i.v. приложение<sup>[17]</sup>. При много тежък анемичен синдром и/или прояви на сърдечна исхемия се препоръчват вливания на еритроцитни концентрати.

Активната терапия с желязо трябва да продължи не само до нормализиране нивото на Hb, но и до възстановяване запасите от феритин. При неотстраняема причина за железен дефицит, след възстановяване от анемичния синдром е уместно перорално поддържащо лечение. ■

### КНИГОПУС:

1. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport-an update. *Am J Hematol*. 2000 Aug. 64(4):287-98. [QxMD MEDLINE Link].
2. Elizabeta Nemeth and Tomas Ganz. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021 22(12): 6493. doi: 10.3390/ijms22126493.
3. Suega K, Kandarini Y, Tubung J. Role of soluble transferrin receptor and transferrin receptor- ferritin index to detect iron deficiency anemia in regular hemodialysis patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(1):97-102. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.012>.
4. Al-Naseem A, Sallam, A, Shamim Choudhury A and Thachil J B. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clinical Medicine* 2021 Vol 21, No 2: 107-113 DOI: 10.7861/clinmed.2020-0582
5. Ganesan PR, Vasauskas AA. The Association Between Pica and Iron-Deficiency Anemia: A Scoping Review. *Cureus*. 2023 Apr. 15 (4):e37904. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
6. Levi 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. [QxMD MEDLINE Link].
7. [Guideline] Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021 Sep 8. 60(10):1309-16. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
8. 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. [QxMD MEDLINE Link].
9. Brittenham GM. Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Iron Overload. Hoffman R. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Sixth Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. 437-449.
10. Raut A K, Hiwale K M (September 08, 2022) Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Cureus* 14(9): e28918. DOI 10.7759/cureus.28918.
11. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, and M James. Brookes. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022; 9(1): e000759. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000759.
12. Singh RK, Kaushik RM, Goel D, Kaushik R. Association between iron deficiency anemia and chronic daily headache: A case-control study. *Cephalalgia*. 2023 Feb. 43 (2):3331024221143540. [QxMD MEDLINE Link]
13. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. *BMC Psychiatry*. 2013 Jun 4. 13:161. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
14. Goel A, Singh Bakshi S, Soni N, Chhav N. Iron deficiency anemia and Plummer-Vinson syndrome: current insights. *Journal of Blood Medicine* 2017;8 175-184.
15. 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. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
16. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020 May. 105 (5):1232-1239. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
17. Wolf M, Auerbach M, Kalra PA, Glaspy J, Thomsen LL, Bhandari S. Safety of ferric derisomaltose and iron sucrose in patients with iron deficiency anemia: The FERWON-IDA/NEPHRO trials. *Am J Hematol*. 2021 Jan. 96 (1):E11-E15. [QxMD MEDLINE Link].