

Изменение эритроцитарных показателей и роль пероральных препаратов железа у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения с анемией

Н.И. Стулков, доктор медицинских наук, профессор кафедры, руководитель курса гематологии.

Е.В. Сарапова, аспирант кафедры

Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики,
Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва

Актуальность

Сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место в структуре смертности от патологии системы кровообращения после ишемической болезни сердца. В Российской Федерации происходит более 400 000 случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в год [1]. В настоящее время, эффективное лечение инсульта и последующая реабилитация пациентов становится основной социально-медицинской проблемой отечественной неврологии. По мнению Европейского регионарного бюро Всемирной организации здравоохранения создание современной системы помощи больным инсультом позволит снизить летальность в течение первого месяца заболевания до уровня 20% и обеспечить независимость в повседневной жизни через 3 месяца после начала заболевания не менее 70% выживших пациентов [2]. В Российской Федерации реализуется программа по обеспечению больных непрерывной медицинской помощью от момента наступления ОНМК до как можно более возможного восстановления утраченных функций [2]. Первичная госпитализация таких пациентов осуществляется в многопрофильный стационар, имеющий необходимое рентгенорадиологическое (включая компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ангиографию) и ультразвуковое оборудование, а также отделение для больных с нарушениями мозгового кровообращения с палатой интенсивной терапии, отделение нейрореанимации или отделение реанимации со специально выделенными койками и подготовленным персоналом для ведения больных ОНМК, отделение нейрохирургии [2].

У пациентов с ОНМК часто диагностируется анемия, которая значительно ухудшает прогноз для пациента. Согласно данным Американской ассоциации по проблемам инсульта, у больных с легкой степенью анемии риск смертности в период от 6 месяцев до 1 года после инсульта выше в 1,5 раза. Это связано с решающей ролью гемоглобина в доставке атомов кислорода к пораженным тканям, что является определяющим условием адекватной репарации нервной системы.

Выявление групп риска по развитию анемии среди пациентов с ОНМК в остром периоде заболевания и её характеристик особенно важно для решения вопроса

о назначении адекватного обследования и лечения, так как многие диагностические методы и медицинские препараты противопоказаны у данной категории больных [2, 3].

Наиболее часто причинами анемии, связанной с недостаточностью кроветворения, являются неадекватная выработка эритропоэтина (ЭПО) и дефицит железа, причем не только абсолютный, но и функциональный, перераспределительный, обусловленный нарушением его метаболизма в организме [3, 4]. Такие состояния названы железодефицитными синдромами.

В качестве основной причины снижения концентрации гемоглобина у больных ОНМК можно определить гиподинамию, возникающую в результате заболевания и используемую как лечебная мера (строгий постельный режим с дальнейшим переходом на постельный режим). Такое вынужденное положение, снижая потребность организма в кислороде, приводит к блоку продукции ЭПО, угнетает эритропоэз и клинически проявляется ретикулоцитопенией и, позже, уменьшением количества эритроцитов [5, 6].

Помимо снижения пролиферативной активности эритрона, в таких случаях часто развивается относительный дефицит железа, который происходит в связи с избыточным отложением его в органах ретикулоэндотелиальной системы. Это приводит к нарушению поступления металла в костный мозг и развитию железодефицитного кроветворения. Характеристиками такой анемии являются гипохромия и микроцитоз, низкое содержание сывороточного железа, и, в отличие от истинной железодефицитной анемии, нормальные или высокие показатели ферритина, отражающего запасы железа в организме [3, 7].

Основными методами коррекции анемий, связанных с нарушением кроветворения являются стимуляторы эритропоэза: препараты железа и эритропоэтины. Последние противопоказаны при любых тромбозах, включая инфаркт миокарда и ОНМК. Роль препаратов железа, как единственного в указанной группе больных возможного медикаментозного метода стимуляции кроветворения, до настоящего времени не определена.

Тем более, не оценен риск такого лечения, связанного с возможными осложнениями [8, 9]. Использование парэнтеральных препаратов возможно только при доказанном абсолютном дефиците железа, наоборот пероральные препараты широко применяются в связи с отсутствием риска передозировки даже у пациентов, у которых не исследован обмен железа. Таблетированные и жидкие питьевые формы, содержащие двухвалентное железо, по причине большей биодоступности, по сравнению с трехвалентными, более предпочтительны для лечения как истинной железодефицитной анемии, так и железодефицитных синдромов [10]. Основным ограничением использования энтерального способа являются осложнения, как правило, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые встречаются у 20%–30% больных при использовании таблетированных препаратов двухвалентного железа, и менее 10% – при питьевой (Тотема) [9]. Такое низкое количество осложнений объясняется наличием в препарате еще и других металлов (медь и марганец), усиливающих всасывание железа и активирующих его метаболизм, что делает эту лекарственную форму незаменимой у тяжелых хронических больных со сниженной активностью ЖКТ [10].

Цель работы – исследование изменений эритроцитарных показателей периферической крови у пациентов с ОНМК во время острого периода заболевания с анемией и анализ возможности применения пероральных препаратов железа.

Задачи работы:

- 1) определить динамические изменения показателей красной крови у пациентов с ОНМК в остром периоде заболевания;
- 2) охарактеризовать анемию по морфологическим критериям;
- 3) исследовать динамику эритроцитарных показателей крови у пациентов в остром периоде ОНМК, принимающих препараты железа;
- 4) сделать предварительное заключение о возможности применения препаратов железа у данной категории больных.

Материалы и методы исследования

Пациенты с ОНМК в остром периоде (21 день с момента возникновения инсульта). Диагноз ОНМК устанавливали на основании заключения невролога, выполнения МРТ/КТ головного мозга. Лечение больных осуществляли в условиях строгого постельного режима в течение 21 дня по стандартной схеме. Исследовали динамику эритроцитарных показателей, в первый и последний дни госпитализации. В анализ включены 103 больных ОНМК в остром периоде с анемией.

Из них 85 пациентов (средний возраст – 61,45±14,97 года) без коррекции анемии. Больные группы наблюдения были разделены по половому признаку и по наличию анемии на момент госпитализации. Исследовано 11 мужчин (первая группа) и 12 женщин (третья

группа), у которых анемия была выявлена в процессе стационарного лечения и сохранилась при выписке. Количество больных с анемией, диагностированной уже на момент госпитализации, составило 26 мужчин (вторая группа) и 36 женщин (четвертая группа). Причем среди пациентов, поступивших с анемией, находилось 32 больных с гипохромной (ГХА) анемией (16 мужчин и 16 женщин) и 30 больных с нормохромной (НХА) анемией (10 мужчин и 20 женщин).

Исследовали показатели красной периферической крови у 18 больных в остром периоде ОНМК с анемией, получивших пероральные препараты железа (6 мужчин и 12 женщин). Средний возраст составил 68±15,32 года.

Критерии включения в исследование – снижение концентрации гемоглобина (Hb) менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин на любом этапе стационарного лечения [3].

Критерии исключения: онкологические заболевания, системные заболевания крови, нарушения функции почек и печени, доказанный инфекционный или воспалительный процесс, кровотечения и переливания крови непосредственно до и во время госпитализации, гиперхромные, макроцитарные анемии.

Определяли эритроцитарные показатели: Hb г/л, количество эритроцитов ($RBC \times 10^{12}/л$), средний объем эритроцитов (MCV фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH пг) и СОЭ (мм/час) при поступлении и через 3 недели госпитализации. Содержание эритроцитов считалось нормальным при количестве $(4,5-5,5) \times 10^{12}/л$ у мужчин и $(3,7-4,7) \times 10^{12}/л$ у женщин, показатели MCH – при значениях 28–32 пг, MCV – при 80–100 фл. Если MCH и MCV были меньше нормы, то констатировали гипохромную и/или микроцитоз соответственно [4].

Ряду больных (18 человек), поступивших в стационар с анемией, назначили пероральные препараты железа. Пациенты получили жидкую питьевую форму тотема, которая является более предпочтительной у больных со сложным генезом анемии (13 больных), и сорбифер дурулес (5 больных) в лечебных дозах 100–200 мг элементарного железа в сутки в течение полутора – трех недель. Такое лечение проводили больным с сохраненной функцией глотания и без обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Достоверность изменений всех значений определяли по t-критерию Стьюдента, при $p < 0,05$ различия признавались значимыми.

Собственные результаты

Анализ эритроцитарных показателей больных ОНМК группы наблюдения в первый и последний дни госпитализации представлен в таблице 1.

По данным таблицы 1 видно достоверное ($p < 0,001$) снижение концентрации Hb через 3 недели госпитализации у мужчин и женщин первой и третьей групп, что свидетельствует о выраженном влиянии ОНМК и гиподинамии на развитие анемии. Причем, в описанных

Таблица 1. Эритроцитарные показатели больных ОНМК

	Hb, г/л		RBC, $10^{12}/л$		MCV, фл		MCH, пг/мл		СОЭ, мм/час	
	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день
Первая группа	137,73 ±2,27	121,55 ±2,26***	4,98 ±0,07	4,42 ±0,02*	88,9 ±0,67	77,65 ±0,51***	30,85 ±0,61	25,94 ±0,24***	9,27 ±0,57	11,00 ±0,74
Вторая группа	118,15 ±2,49	108,65 ±1,29**	4,40 ±0,12	4,34 ±0,08	83,18 ±0,53	80,53 ±1,06	27,12 ±2,12	25,62 ±1,47	12,69 ±0,55	16,96 ±1,96
ГХА	116,81 ±13,70	107,13 ±3,76*	4,38 ±0,07	4,29 ±0,08	79,09 ±1,64	76,08 ±3,76*	25,41 ±2,14	24,03 ±0,78**	12,13 ±0,25	15,94 ±0,97**
НХА	120,30 ±2,20	111,10 ±0,86*	4,42 ±0,05	4,39 ±0,08	89,72 ±0,26	87,65 ±1,47	29,87 ±2,11	28,16 ±1,22*	13,60 ±0,53	18,60 ±2,99
Третья группа	124,58 ±1,09	110,58 ±1,74***	4,14 ±0,07	3,94 ±0,05*	85,33 ±1,23	78,36 ±0,24***	29,41 ±0,79	26,83 ±0,56*	11,42 ±0,63	15,58 ±1,12**
Четвертая группа	110,47 ±1,27	105,25 ±1,30*	3,79 ±0,03	3,70 ±0,03	84,99 ±0,32	81,73 ±2,25	28,14 ±1,59	27,31 ±2,03	19,11 ±0,38	23,39 ±2,78
ГХА	109,38 ±2,00	104,63 ±0,71	3,64 ±0,02	3,54 ±0,02*	78,66 ±0,27	76,01 ±0,75*	26,47 ±2,64	25,41 ±0,82*	11,00 ±0,32	13,19 ±0,53*
НХА	111,35 ±1,64	105,75 ±1,50*	3,94 ±0,01	3,86 ±0,05	90,05 ±0,28	86,31 ±3,39	29,47 ±1,99	28,84 ±3,28	25,60 ±0,37	31,55 ±4,19

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

случаях, через 3 недели диагностировали гипохромную и микроцитарную анемию, количество эритроцитов снижалось менее значимо ($p < 0,05$). Достоверное снижение содержания гемоглобина в эритроцитах ($p < 0,001$ у мужчин и $p < 0,05$ у женщин) и развившийся микроцитоз ($p < 0,001$) показывают более значимое угнетение гемоглобинообразования в костном мозге, характерное для функционального дефицита железа. Относительно нормальные значения СОЭ у исследованных пациентов с ОНМК могут говорить об отсутствии выраженного воспалительного блока метаболизма железа и, вероятно, о подавляющей роли гиподинамии на тканевую его утилизацию.

При исследовании больных с анемией (вторая и четвертая группы), которая выявлена уже при госпитализации по поводу ОНМК, отмечена такая же закономерность. Во-первых, диагностировали достоверное прогрессирование анемии в период госпитализации у мужчин ($p < 0,01$) и у женщин ($p < 0,05$). Причем уже при первом обследовании у мужчин анемия была гипохромная со склонностью к микроцитозу. Во-вторых, имело место дальнейшее нарушение синтеза гемоглобина, что проявилось в снижении средних значений МСН ($p < 0,01$ у мужчин с гипохромной анемией, $p < 0,05$ у мужчин с нормохромной анемией и женщин с гипохромной анемией) и МСV ($p < 0,05$ у мужчин и женщин с гипохромной анемией).

Выявленное уменьшение концентрации Hb, развитие гипохромной и микроцитарной анемии свидетельствуют о выраженном нарушении кроветворения и гемоглобинообразования у больных в остром периоде ОНМК. Доказанная направленность анемии в сторону снижения синтеза гемоглобина, больше, чем в сторону

подавления эритропоэза, отражает функциональный дефицит железа, причина которого при данной патологии остается неизвестной, однако учитывая отсутствие высоких средних значений СОЭ, следует думать, прежде всего, о преобладающем эффекте снижения физической нагрузки на характерные адаптационные изменения кроветворения. Достоверное увеличение СОЭ у больных в период госпитализации по поводу ОНМК не превышает таковое по параметрам концентрации гемоглобина, поэтому, скорее всего, отражает изменение вязкости крови, нежели активный воспалительный процесс.

Анализ эритроцитарных показателей больных ОНМК с анемией, принимавших препараты железа, представлен в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, у больных, принимавших препараты железа в лечебной дозе в течение 21 дня, не выявлены достоверные изменения эритроцитарных показателей. Если обратиться к параметрам, полученным в группах наблюдения, то становится очевидной положительная роль лекарственной коррекции анемии, которая проявилась в отсутствии снижения основных эритроцитарных индексов. При проведении сравнения показателей Hb у пациентов мужчин на фоне лечения препаратами железа с группой наблюдения (вторая группа) на 21-ый день госпитализации выявлено достоверное их превышение ($p < 0,05$). Для оценки роли железосодержащих активаторов эритропоэза у женщин взяли пациенток из четвертой группы со средним содержанием гемоглобина $99,75 \pm 3,44$ г/л (25 больных) в первый день госпитализации. При сопоставлении концентраций Hb в этой группе женщин

Таблица 2. Эритроцитарные показатели больных ОНМК на фоне приема препаратов железа

	Hb, г/л		RBC, $10^{12}/л$		MCV, фл		MCH, пг/мл		СОЭ, мм/час	
	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день
Мужчины	117,17±2,65	117,00±4,9	4,42±0,17	4,32±0,18	84,58±3,70	81,83±2,95	25,90±1,63	26,22±1,50	20,17±8,52	24,83±8,24
Женщины	100,58±4,64	104,75±4,58	3,96±0,07	3,89±0,05	84,77±2,51	76,57±6,37	26,32±1,11	27,15±1,29	22,00±3,76	27,25±4,3

через 3 недели нахождения в отделении неврологии (средние значения Hb – $96,52 \pm 7,21$ г/л) с пациентками, получившими лечение по поводу анемии, выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) более высокое среднее значение фоне приема препаратов железа.

В целом доказано положительное влияние пероральных препаратов железа (тотема и сорбифер дурулес) на показатели красной крови у больных с ОНМК, так как в отличие от тех, кто не получал указанное лечение, отсутствует значимое снижение Hb. Для получения более достоверных и информативных данных по роли железосодержащих активаторов эритропоэза потребуются детальное исследование параметров обмена железа, набор дополнительного количества больных в связи с разнородностью пациентов с ОНМК по сопутствующим тяжелым заболеваниям. В дальнейшем полученные данные помогут в решении вопроса о проведении полноценной профилактики прогрессирования анемии у данной категории больных.

Заключение

1). Показатели красной периферической крови у пациентов с ОНМК в остром периоде заболевания, находящихся на лечении в неврологическом отделении, позволяют судить о значительном его влиянии на эритропоэз;

2). Наличие гипохромного микроцитарного характера анемии, доказанное дальнейшее снижение концентрации гемоглобина в период госпитализации, диктует необходимость исследования обмена железа и проведения патогенетической коррекции его дефицита при ОНМК;

3). При приеме препаратов железа отсутствует достоверное снижение Hb по сравнению с группами контроля.

4). Для решения вопроса о безопасности использования препаратов железа необходимо изучить влияние анемии и препаратов железа на качество жизни в этой категории больных.

В Москве 27, 28 марта 2014 года состоится

III Российская научно-практическая конференция

«КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ»

Тема: «Анемия. Клиника, диагностика и лечение».

Организатор: Российский университет дружбы народов (РУДН).

Подобные мероприятия проводятся РУДН с 2013 года на регулярной основе раз в полгода, являются тематическими, весенние сессии посвящены нарушениям кроветворения и анемиям, осенние – проблемам нарушения системы свертывания крови.



В работе конференции примут участие ведущие специалисты в области исследования анемий из РУДН, Гематологического научного центра МЗ РФ, Научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева, Главного военного клинического госпиталя имени Н.Н. Бурденко, Российского научно-исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Азиатско-Американского медицинского центра.

Настоящая конференция будет касаться изучения актуальных проблем анемий в гематологии, терапии, акушерстве и гинекологии, при вирусных гепатитах, ВИЧ. Планируется обсудить вопросы диагностики, дифференциальной диагностики, возможные методы профилактики и адекватного лечения первичных и вторичных нарушений эритропоэза. Ученые и практикующие врачи, сотрудники кафедр выступят с докладами по вопросам дефицита железа, недостаточности других микроэлементов, влияния хронических заболеваний, злокачественных опухолей, иммунного и вирусного факторов на кроветворение, представят самые современные данные по применению лекарственных препаратов.

АДРЕС: Москва, ул. Пехотная, дом 3 (ГБУЗ ГКБ №52 г. Москвы).

МЕСТО И ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ:

Конференц-зал административного корпуса ГБУЗ ГКБ №52 г. Москвы

Время проведения: 10.00–15.00.

Председатель оргкомитета конференции – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии РУДН, руководитель курса гематологии Стуков Николай Игоревич.