

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Ewa Karakulska-Prystupiuk

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie

Niedokrwistość z niedoboru żelaza – postępowanie w praktyce lekarza rodzinnego

Iron-deficiency anaemia – treatment in the primary care physician's clinic

Streszczenie

Najczęstszą przyczyną niedokrwistości na świecie jest niedobór żelaza. Prawidłowo zbilansowana dieta zabezpiecza przed niedoborem żelaza. Ważną rolę w kontroli gospodarki żelazowej odgrywa hepcydyna oraz białka chelatujące, których stężenia wykorzystuje się w diagnostyce. Homeostaza żelaza nie obejmuje mechanizmów pozbywania się nadmiaru żelaza. Jeśli niedokrwistość z niedoboru żelaza rozpoznajemy u mężczyzny albo u kobiet w wieku pomenopauzalnym, którzy nie mają fizjologicznych strat żelaza, to w każdym przypadku obowiązuje pełna diagnostyka wykluczająca krwawienie. Niedokrwistość z niedoboru żelaza może być pierwszym objawem choroby nowotworowej przewodu pokarmowego. U większości pacjentów z niedokrwistością z niedoboru żelaza wystarczające jest leczenie żelazem doustnym. Leczenia nie należy włączać pochopnie, bez wykonania badań gospodarki żelazowej. Niską wartość diagnostyczną ma badanie stężenia wolnego żelaza. Najwyższą swoistość dla niedoboru żelaza ma obniżone stężenie ferrytyny oraz obniżone wysycenie żelazem transferyny. Substytucja żelazem ma na celu nie tylko wyrównanie niedokrwistości, lecz także uzupełnienie „magazynu” żelaza, co wymaga odpowiednio długiego leczenia.

Słowa kluczowe

żelazo, niedokrwistość, diagnostyka laboratoryjna

Abstract

Iron-deficiency anaemia is the most common diagnosed anaemia. A daily, properly balanced diet protects against iron deficiency. An important role in controlling iron store is played by hepcidin and chelating proteins, the levels of which are used in diagnostics. Iron homeostasis does not include mechanisms of removing iron overload. The appearance of iron deficiency in an adult male or in postmenopausal female means blood loss until proven otherwise. Iron deficiency anaemia may be the first symptom of gastrointestinal cancer. For the majority of cases oral iron therapy is adequate. This treatment, however, should not be provided hastily, without conducting iron store measurements. The free iron concentration is of low diagnostic value. The highest specificity for iron deficiency is reduced concentration of ferritin and reduced iron saturation of transferrin. The serum ferritin level is the most convenient laboratory test to estimate iron stores. The goal of therapy in patients with iron-deficiency anaemia is not only to repair the anaemia, but also to provide the stores.

Key words

iron, anaemia, laboratory diagnostics

Wstęp

Według danych WHO z 2015 r. na niedokrwistość cierpi łącznie 1,62 mld ludzi na świecie, czyli prawie 1/4 całej populacji. Największą grupę osób z niedokrwistością stanowią kobiety (ponad 468 mln), a najwyższy odsetek niedokrwistości (47,4%) dotyczy dzieci w okresie przedszkolnym, tj. w wieku 6–59 miesięcy. Najczęstszą przyczyną niedokrwistości na świecie jest niedobór żelaza (ok. 50% wszystkich przyczyn). Niedokrwistość jest wskaźnikiem zarówno złego odżywiania, jak i niskiej jakości opieki zdrowotnej. W Polsce na niedokrwistość z niedoboru żelaza cierpi ponad 25% kobiet w wieku reprodukcyjnym (15–49 lat), ok. 26% kobiet w ciąży i ok. 26% dzieci w okresie przedszkolnym [1]. Niedokrwistość z niedoboru żelaza jest jednym z najważniejszych czynników chorobotwórczych. Negatywny wpływ niedokrwistości na przebieg ciąży, rozwój fizyczny i poznawczy dzieci oraz na wydolność fizyczną, w tym wydajność pracy, u dorosłych jest dobrze udokumentowany [1–8].

Definicja niedokrwistości

Niedokrwistość (inaczej anemia) jest stanem, w którym całkowita masa krwinek czerwonych lub ich zdolność do przenoszenia tlenu jest niewystarczająca dla zapewnienia prawidłowego utleniania tkanek i narządów. Ponieważ całkowita masa erytrocytów byłaby trudna do oszacowania w codziennej praktyce klinicznej, w ocenie nasilenia niedokrwistości posługujemy się stężeniem hemoglobiny.

Stężenie hemoglobiny (Hb) określa efektywną zdolność krwi do transportu gazów i jest najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem anemii spośród parametrów czerwonekrwinkowych morfologii krwi. Granice norm stężenia Hb są różne w zależności od wieku i płci, a także innych czynników, np. wysokości nad poziomem morza, palenia tytoniu czy ciąży. Pomiar stężenia Hb bywa stosowany schematycznie jako wskaźnik niedoboru żelaza, ale takie postępowanie nie jest właściwe. Niedokrwistość może być spowodowana przez różne czynniki, inne niż niedobór żelaza, dlatego diagnostyka niedokrwistości powinna być zawsze staranna [3, 4].

Homeostaza żelaza

Wytwarzanie odpowiedniej do potrzeb liczby krwinek czerwonych w szpiku wymaga prawidłowej funkcji szpiku kostnego (odpowiedniego potencjału proliferacyjnego szpiku oraz efektywnego dojrzewania prekursorów krwinek czerwonych),

odpowiedniej podaży erytropoetyny (hormonu uwalnianego przez nerki) oraz dostępności substratów, w tym przede wszystkim żelaza. Żelazo jest niezbędne do budowy hemoglobiny i warunkuje transport tlenu do tkanek i narządów. Poza tym jako składnik hemu żelazo występuje też w innych białkach oddechowych, np. mioglobinie mięśni, a w postaci niehemowej jest kofaktorem enzymów łańcucha oddechowego i cyklu Krebsa.

Żelazo jest mikroelementem koniecznym do życia, ale jest też pierwiastkiem niebezpiecznym, ponieważ uczestniczy w tworzeniu toksycznych, reaktywnych form tlenu. Gospodarka żelazowa podlega precyzyjnym mechanizmom kontroli, opartym przede wszystkim na regulacji wchłaniania. U osób zdrowych dobowe straty żelaza (związane ze złuszczeniem się naskórkiem, nabłonkiem, moczem, potem, krwawieniem miesięczkowym itd.) są równoważone odpowiednim wchłanianiem, brakuje natomiast fizjologicznych mechanizmów pozbywania się nadmiaru żelaza. Homeostaza żelaza opiera się tylko na jego kontrolowanej przyswajalności, która ma chronić przed przeładowaniem żelazem [3–10].

Prawidłowo zbilansowana dieta dostarcza średnio 10–15 mg żelaza, z czego wchłania się jedynie 1–2 mg. Najwięcej żelaza zawierają wątróbka, ostrygi, rośliny strączkowe i mięso, zwłaszcza mięso wołowe. Najlepiej przyswajalne jest żelazo hemowe, dwuwartościowe, pochodzące z pokarmów mięsnych, które wchłania się w ok. 20–25%. Wchłanianie pozahemowego żelaza trójwartościowego (pochodzenia roślinnego) jest mniejsze (5–10%) i wymaga wcześniejszej redukcji w kwaśnym soku żołądkowym do postaci dwuwartościowej. Żelazo wchłania się w dwunastnicy i w początkowym odcinku jelita cienkiego. Wykazano, że w okresie zwiększonego zapotrzebowania na żelazo, np. w okresie ciąży, wchłanianie żelaza może się zwiększyć kilkukrotnie [8]. Wchłanianie żelaza poprawiają m.in. fruktoza (zawarta w owocach), kwas askorbinowy i niektóre witaminy z grupy B (B₁₂, B₆), pogarszają je natomiast związki wapnia, fosforu (przetwory mleczne), kobaltu (owoce morza), ołowiu (skażona żywność w obszarach przemysłowych) oraz związki wiążące, np. fityniany (zawarte w ziarnach pszenicy, soi), szczawiany (herbata, kawa, szpinak, rabarbar).

Wchłanianie żelaza podlega precyzyjnej kontroli zależnie od zapotrzebowania. Żelazo przenika do wnętrza enterocyty przez kanały białkowe HCP1 (*hem carrier protein 1*) oraz DMT1 (*divalent metal transporter 1*). Proces przechodzenia żelaza przez

błony komórkowe enterocytów (a także makrofagów i hepatocytów) do krwi jest regulowany przez białko nośnikowe – ferroportynę. Funkcja ferroportyny podlega kontroli na poziomie komórkowym poprzez tzw. białka regulujące (*iron regulatory protein* – IRP1, IRP2) oraz na poziomie ogólnoustrojowym przez hepcydynę.

Hepcydyna jest polipeptydem wytwarzanym w hepatocytach, który odgrywa najważniejszą rolę w homeostazie żelaza, ponieważ antagonizuje działanie ferroportyny i powoduje jej degradację. Hepcydyna reguluje w ten sposób wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego i wpływa na jego uwalnianie z magazynów układu siateczkowo-śródbłonkowego. Wzrost ekspresji hepcydyny (obserwowany w przewlekłych stanach zapalnych czy chorobach nowotworowych) powoduje zmniejszenie wchłaniania żelaza z jelit i zmniejszenie jego uwalniania z magazynów ustrojowych [9].

Ważną rolę w kontroli gospodarki żelazowej odgrywają białka chelatujące (siderofiliny), które wiążą jony żelaza w bezpiecznej postaci (mono- lub dwuferycyjnej). Wśród siderofilin szczególnie istotne są: transferyna – białko transportujące żelazo, oraz ferrytyna – białko magazynujące, których stężenia wykorzystuje się w diagnostyce niedokrwistości.

Wchłonięte przez enterocyt żelazo jest częściowo wykorzystywane bezpośrednio w procesach biochemicznych komórki (tzw. pula labilna żelaza), częściowo zostaje bezpiecznie zmagazynowane w postaci związanej z ferrytyną albo jest przenoszone od razu do puli krążącej. Żelazo uwolnione do krążenia zostaje po utlenieniu związane – silnie, ale odwracalnie – z białkami transportowymi, do których należą transferyna i laktoferyna. Transferyna łatwo uwalnia żelazo i może być wielokrotnie wykorzystywana do przenoszenia żelaza (nie podlega filtracji nerkowej). Tylko część miejsc wiążących żelazo w cząsteczce transferyny jest wypełnionych, co zwiększa bezpieczeństwo i zapobiega uszkodzeniu tkanek na wypadek konieczności związania większej ilości żelaza. Wysycenie transferyny żelazem (*transferrin saturation* – TfS) oraz całkowita zdolność wiązania żelaza (dostępna liczba miejsc wiążących żelazo, *total iron binding capacity* – TIBC) to cenne parametry ułatwiające diagnostykę niedokrwistości.

Żelazo związane z transferyną jest przekazywane poprzez receptor dla transferyny intensywnie dzielącym się komórkom, w tym przede wszystkim erytroblastom (ponad 75% żelaza). Na powierzchni wczesnych erytroblastów znajduje się ok. 300 000–400 000 cząsteczek receptora transferyny 1 (TfR1),

a ekspresja tych receptorów zależy od ich zapotrzebowania na żelazo. Złuszczonego fragmentu receptora dla transferyny (tzw. część rozpuszczalna receptora, *soluble transferrin receptor* – sTfR) dostaje się do krwi, a jego stężenie oznacza się w surowicy i wykorzystuje w diagnostyce.

Synteza hemu zaczyna się na etapie wczesnych erytroblastów, a dopiero w kolejnych stadiach erytropoezy następuje synteza łańcuchów białkowych hemoglobiny. Niedobór żelaza upośledza syntezę hemu w krwince i powoduje powstawanie erytrocytów mniejszych niż prawidłowe (mikrocyty) i zawierających mniej hemoglobiny (erytrocyty niedobarwliwe, hipochromiczne), z nadmiernym przejaśnieniem w środku (krwinki pierścieniowate – anulocyty)..Fizjologicznym regulatorem wytwarzania czerwonych krwinek jest hormon glikoproteinowy – erytropoetyna, uwalniany przez komórki okołocerkowe tkanki śródmiąższowej kory nerki, a zasadniczym bodźcem do jej produkcji jest dostępność tlenu dla tkanek. Wskaźnikiem aktywności erytropoezy jest liczba młodych erytrocytów – retikulocytów. W warunkach prawidłowych ich liczba bezwzględna wynosi 20 000–100 000/ml.

Codziennie do hemoglobiny jest wbudowywane ok. 25 mg żelaza, w tym 80% żelaza pochodzi z hemoglobiny niszczonej krwinek, a reszta z magazynów ustrojowych i pożywienia. Niewykorzystane żelazo zostaje zmagazynowane w hepatocytach, komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego oraz w szpiku kostnym w postaci związanej głównie z białkiem zapasowym – ferrytyną. Ferrytyna stanowi tzw. aktywną pulę zapasową żelaza, z której żelazo jest łatwo odzyskiwane (w przeciwieństwie do hemosyderyny). Ferrytyna jest też białkiem ostrej fazy i jej stężenie wielokrotnie wzrasta m.in. w stanach zapalnych i w przebiegu chorób nowotworowych. Stężenie ferrytyny jest miarodajnym wskaźnikiem zapasów ustrojowych żelaza, ale po wykluczeniu stanów przebiegających z reakcją ostrej fazy [3–5, 9–12].

Przyczyny niedoboru żelaza

Do niedoboru żelaza może prowadzić przewlekła utrata żelaza, nieprawidłowa dieta albo upośledzone wchłanianie.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza rozwija się najczęściej w wyniku utraty krwi. Dotyczy więc typowo obficie miesiączkujących kobiet, zwłaszcza przy niedostatecznym spożywaniu pokarmów bogatych w żelazo. Nieleczona niedokrwistość u kobiet może nasilać się w czasie ciąży, co sprzyja licznym

patologiom położniczym [8]. Jeśli niedokrwistość z niedoboru żelaza rozpoznajemy u mężczyzn albo u kobiet w wieku pomenopauzalnym, którzy nie mają fizjologicznych strat żelaza, to w każdym przypadku obowiązuje pełna diagnostyka wykluczająca krwawienie. Niedokrwistość z niedoboru żelaza może być pierwszym objawem choroby wrzodowej, a także choroby nowotworowej przewodu pokarmowego. Należy wykonać badania endoskopowe górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz wykluczyć krwawienie z układu moczowego (rak pęcherza moczowego) czy dróg oddechowych.

Nieprawidłowa dieta, bogata w fityny, szczawiany czy fosforany utrudniające wchłanianie żelaza, i obniżone łaknienie związane z brakiem aktywności fizycznej, zwłaszcza w sytuacji zwiększonego zapotrzebowania na żelazo u dzieci w okresie wzrostu, mogą prowadzić do niedoboru żelaza. Niewłaściwie zbilansowana dieta wegetariańska i nadużywanie szeroko dostępnych obecnie leków alkalizujących, które zmniejszają kwasność soku żołądkowego, to inne przyczyny niedostatecznego wchłaniania żelaza.

Przewlekłe stany zapalne jelit, enteropatia glutynowa, stany po gastrektomii bez odpowiedniej substytucji prowadzą do rozwoju niedokrwistości z niedoboru żelaza [3–7].

W krajach Afryki i Azji istotnym czynnikiem etiologicznym niedokrwistości z niedoboru żelaza są zakażenia pasożytnicze (*Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Schistosoma haematobium* itd.). W związku z migracją ludności należy wziąć pod uwagę możliwość rozprzestrzeniania się zakażeń [1].

Etapy rozwoju niedoboru żelaza

Pierwszym etapem rozwoju niedoboru żelaza jest etap ujemnego bilansu żelazowego (etap przedutajony), gdy zapotrzebowanie przekracza możliwości wchłaniania. Niewłaściwa dieta lub zaburzenia

wchłaniania nie bilansują zapotrzebowania na żelazo. Utrata krwi rzędu 10–20 ml/dobę stanowi taką stratę żelaza, której nie jesteśmy w stanie wyrównać zwiększonym wchłanianiem w przewodzie pokarmowym [3]. W etapie przedutajonym mobilizowane są zapasy tego mikroelementu z magazynów układu siateczkowo-śródpłazmatycznego. Obniża się stężenie ferrytyny i stężenie żelaza w szpiku, ale dopóki rezerwy żelaza są wystarczające, nie obserwuje się zmian w morfologii i w badaniach innych parametrów gospodarki żelazowej (TIBC, TfS). Wyczerpanie zapasów żelaza powoduje zmniejszenie stężenia wolnego żelaza w surowicy, zwiększenie TIBC i obniżenie TfS. Gdy TfS spada poniżej 15–20%, rozpoczyna się etap niedoborowej erytropoezy (etap utajony). Pojawiają się pojedyncze komórki mikrocytowe i hipochromiczne retikulocyty. Pogłębiający się niedobór żelaza (TfS < 10–15%) rozpoczyna etap jawnej niedokrwistości – obniżenie stężenia Hb (tab. 1). Przy umiarkowanej niedokrwistości z niedoboru żelaza (Hb 10–13 g/dl) obserwuje się początkowo hipoproliferację w szpiku ze stłumieniem erytropoezy, a w krwi obwodowej – retikulopenię. Wraz z pogłębianiem się niedokrwistości nasila się mikrocytoza i hipochromia krwinek czerwonych, zaczynają się pojawiać krwinki niekształcone, tzw. poikilocyty (np. o kształcie cygara), a przedłużająca się niedokrwistość powoduje hiperplazję układu czerwonekrwinkowego w szpiku [3].

Rozpoznanie niedokrwistości z niedoboru żelaza

Ocena morfologii krwi obwodowej

Wśród parametrów czerwonekrwinkowych w diagnostyce niedokrwistości zasadnicze znaczenie ma wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej (*mean corpuscular volume* – MCV) (norma: 80–93 fl). Jawna niedokrwistość z niedoboru żelaza to niedokrwistość mikrocytowa. W rozmazie mikroskopowym krwi charakterystyczne jest występowanie

Tabela 1. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych w niedoborze żelaza, na podstawie *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. [3]

Parametr	Stan prawidłowy	Etap przedutajony (ujemnego bilansu żelazowego)	Etap utajony (niedoborowej erytropoezy)	Etap niedokrwistości z niedoboru żelaza
ferrytyna (mg/l)	50–200	< 20	< 15	< 15
TIBC (mg/dl)	300–360	> 360	> 380	> 400
TfS	30–50	N	< 20	< 10
morfologia erytrocytów	N	N	N	mikrocytoza/ hipochromia

TIBC – całkowita zdolność wiązania żelaza, TfS – wysycenie transferyny żelazem, N – norma

krwinek o różnej wielkości, tzw. anizocytozy, które odzwierciedleniem w wyniku uzyskanym z analizatora hematologicznego jest podwyższony wskaźnik rozpiętości rozkładu objętości erytrocytów (*red blood cell volume distribution width* – RDW). Wskaźnik RDW jest szczególnie przydatny we wczesnej fazie niedokrwistości, gdy MCV jest jeszcze prawidłowy. Krwinki czerwone w głębokim niedoborze żelaza stają się niedobarwliwe, w związku z tym wskaźniki średniej masy hemoglobiny (*mean corpuscular haemoglobin* – MCH) oraz średniego stężenia hemoglobiny (*mean corpuscular haemoglobin concentration* – MCHC) w krwince są zmniejszone. Niedokrwistości z niedoboru żelaza może towarzyszyć niewielka nadpłytkowość.

Ocena liczby retikulocytów

W diagnostyce różnicowej niedokrwistości mikrocytowych istotną rolę odgrywa ocena liczby retikulocytów. Niedobór żelaza prowadzi początkowo do rozwoju tzw. niedokrwistości hipoproliferacyjnej, przebiegającej ze stłumieniem erytropoezy, co odzwierciedla prawidłowa lub niska retikulocytoza (nieadekwatnie do niedokrwistości).

Badania biochemiczne gospodarki żelazowej

Należy podkreślić niską wartość diagnostyczną badania stężenia wolnego żelaza, które jest zmienne dobowo i osobniczo, a także zależne od czasu i rodzaju spożytego posiłku. Zmniejszone stężenie wolnego żelaza występuje również w niedokrwistości typu chorób przewlekłych. Spośród badań gospodarki żelazowej najwyższą swoistość dla niedoboru żelaza ma obniżone stężenie ferrytyny oraz obniżone TfS. Narastający niedobór żelaza obrazuje również zwiększony wskaźnik TIBC oraz zwiększone stężenie sTfR.

Należy podkreślić, że rozpoznanie niedokrwistości z niedoboru żelaza w typowych przypadkach nie wymaga badania szpiku [3–7, 11].

Objawy niedokrwistości z niedoboru żelaza

Występowanie objawów niedokrwistości zależy od czasu trwania i stopnia niedoboru żelaza. Ze względu na udział żelaza w tlenowym metabolizmie komórek objawy kliniczne mogą pojawiać się już na etapie utajonego niedoboru żelaza.

Jeśli niedokrwistość rozwija się gwałtownie (np. w wyniku krwawienia) albo występują schorzenia współistniejące, które pogarszają tolerancję niedokrwistości, stan hemodynamiczny chorego

może być niestabilny. W większości przypadków niedokrwistość z niedoboru żelaza rozwija się jednak powoli, co ułatwia uruchamianie mechanizmów adaptacyjnych. Niedokrwistość, niezależnie od etiologii, może powodować takie objawy, jak: pogorszenie tolerancji wysiłku, bóle i zawroty głowy, zaburzenia nastroju (drażliwość, apatia), pogorszenie zdolności intelektualnych. W badaniu przedmiotowym w zależności od stopnia nasilenia niedokrwistości pojawiają się cechy krążenia hiperkinetycznego. W niedoborze żelaza mogą dodatkowo pojawiać się zmiany w obrębie jamy ustnej – zajady, wygładzenie i obrzęk języka, zaburzenia łaknienia, spaczony apetyt (np. na kredę, glinę czy krochmal). Charakterystyczna jest zwiększona łamliwość włosów i paznokci, a w zaawansowanym niedoborze żelaza występowanie zdeformowanych paznokci. Niedobór żelaza może objawiać się zaburzeniami odporności.

Różnicowanie

Niedokrwistość mikrocytowa może być spowodowana genetycznym defektem wytwarzania łańcuchów globiny w cząsteczce hemoglobiny w talasemii. Różnicowanie niedokrwistości z niedoboru żelaza i talasemii jest stosunkowo proste i opiera się na badaniach gospodarki żelazowej, które w przypadku talasemii są prawidłowe (wskaźnik RDW zwykle też w normie). Chorych z podejrzeniem talasemii należy kierować na dalszą diagnostykę hematologiczną.

Odróżnienie niedokrwistości typu chorób przewlekłych (*anaemia of chronic disease* – ACD) od niedokrwistości z niedoboru żelaza, zwłaszcza na wczesnym etapie niedoboru, jest nieco trudniejsze. Niedokrwistość typu ACD ma złożoną patogenezę, w której główną rolę odgrywa zwiększone stężenie hepcydyny. Rozwijają się wtórnie do przewlekłego procesu zapalnego lub nowotworowego. Zwiększona produkcja cytokin zapalnych zaburza prawidłowe wykorzystanie żelaza i powoduje jego funkcjonalny niedobór. W niedokrwistości typu ACD erytrocyty są zwykle normocytowe i normochromiczne, a w badaniach gospodarki żelazowej stężenie ferrytyny jest prawidłowe albo częściej zwiększone (co odzwierciedla zwiększone zapasy żelaza w magazynach), natomiast TIBC i TfR są zazwyczaj poniżej normy. Zasadnicze znaczenie w terapii niedokrwistości typu ACD ma leczenie choroby podstawowej.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza wymaga różnicowania z tzw. niedokrwistościami syderoblastycznymi – niedokrwistościami, które są wynikiem

zaburzeń syntezy hemu (wrodzonych lub nabytych, np. w przebiegu zespołów mielodysplastycznych, w przewlekłym alkoholizmie). Charakterystyczne dla tej niedokrwistości jest występowanie hipochromicznych erytrocytów, mikro- lub makrocytoza krwinek i zwiększona ilość żelaza w szpiku, zawarta w nieprawidłowych, pierścieniowatych syderoblastach, których obecność świadczy o patologii wykorzystania magazynów ustrojowych żelaza. W badaniach laboratoryjnych stężenie ferrytyny oraz TfS są zwiększone, co jednoznacznie wyklucza niedobór żelaza. Ustalenie dalszego postępowania w niedokrwistościach syderoblastycznych wymaga konsultacji hematologicznej [6, 11, 12].

Leczenie

Leczenie niedoboru żelaza powinno być skoncentrowane przede wszystkim na przyczynie, która do niego doprowadziła. Wymaga to czasem współdziałania zespołu specjalistów (np. ginekologa, onkologa albo chirurga). Jeśli natężenie niedokrwistości jest duże (stężenie Hb < 9 g%), a stan chorego niestabilny, może być konieczne przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

U większości pacjentów z niedokrwistością z niedoboru żelaza wystarczające jest leczenie żelazem doustnym. Dopuszczalne jest rozpoczęcie uzupełniania niedoboru przed ostatecznym usunięciem przyczyny, choć takie postępowanie będzie miało ograniczoną skuteczność. Istotne jest, aby nie włączać leczenia pochopnie, bez wykonania badań krwi i oceny gospodarki żelazowej. Oceniając efekty leczenia, warto pamiętać, że niedokrwistość może mieć etiologię mieszaną i wykrycie jednej z jej przyczyn nie wyklucza współistnienia innej.

Na rynku dostępnych jest wiele preparatów doustnych żelaza – proste sole żelaza i związki złożone o zmodyfikowanym, przedłużonym uwalnianiu. W większości dobrze się one wchłaniają i są skuteczne w leczeniu. Stosowane są zwykle preparaty żelaza dwuwartościowego, najczęściej siarczan żelaza. Zaleca się podawanie 100–200 mg żelaza elementarnego na dobę, zwykle dwa razy dziennie po jednej tabletkie. Poleca się przyjmowanie leku na czczo, ponieważ posiłek zmniejsza wchłanianie. Z tego samego powodu nie należy popijać tabletek mlekiem albo herbatą. Żelazo najlepiej wchłania się w środowisku kwaśnym, dlatego korzystne jest jednoczesne przyjmowanie kwasu askorbinowego i unikanie leków neutralizujących kwasność soku żołądkowego (przez co najmniej 2 godziny). Przyjmowanie doustnego żelaza powoduje ciem-

ne zabarwienie stolca. Po 5–10 dniach leczenia obserwujemy wzrost liczby retikulocytów, a po ok. 3 tygodniach istotnie (ok. 2 g/dl) wzrasta stężenie Hb. Celem leczenia jest nie tylko wyrównanie niedokrwistości, lecz także uzupełnienie „magazynu” żelaza do poziomu ferrytyny powyżej 30–40 mg/l, co wymaga odpowiednio długiego leczenia – ok. 4–6 miesięcy. Część pacjentów w trakcie kuracji skarży się na występowanie objawów dyspeptycznych (mdłości, metaliczny posmak, zaparcia). Modyfikacja stosowanego preparatu lub dawki może zmniejszyć dolegliwości. Jeśli po miesiącu nie ma istotnego efektu leczenia, a wykluczmy niestosowanie się pacjenta do zaleceń, to należy ponownie przeprowadzić diagnostykę przyczyny niedoboru żelaza. W celu ostatecznego wykluczenia krwawienia z przewodu pokarmowego, poza gastroskopią i kolonoskopią, można rozważyć badanie kapsułką endoskopową. Zaburzenia wchłaniania może potwierdzić badanie tzw. krzywej wchłaniania żelaza, polegającej na seryjnych pomiarach stężeniach żelaza w surowicy w 1., 2. i 6. godzinie po podaniu żelaza doustnie (1 g siarczanu żelazowego). Prawidłowe wchłanianie powoduje wzrost stężenia żelaza w surowicy o co najmniej 50–100 µg/dl. W czasie wykonywania krzywej wchłaniania chory powinien pozostawać na czczo, może przyjmować jedynie płyn. Jeśli pomimo przeprowadzonej diagnostyki nadal nie udaje się ustalić przyczyny niedoboru, chorego należy skierować do hematologa, bo może istnieć potrzeba parenteralnego podawania żelaza. Wskazaniem do podawania preparatów żelaza parenteralnie są: zaburzenia wchłaniania, duża utrata żelaza wskutek krwawienia oraz nietolerancja substytucji doustnej. W leczeniu stosowane są związki żelaza trójwartościowego, co ułatwia bezpośrednie związanie jonów żelaza z transferyną i zmniejsza ryzyko toksyczności. Ze względu na wysokie ryzyko powikłań miejscowych nie poleca się drogi domięśniowej, tylko dożylną. Pożądana dawka żelaza zostaje obliczona na podstawie wzoru Ganzoniego: masa ciała [kg] × (docelowe stężenie Hb – obecne stężenie Hb) [g/l] × 0,24 + zapasy żelaza [mg]. Preparaty żelaza stosowane pozajelitowo mogą wywoływać reakcje alergiczne, w tym ciężkie i zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. Z powodu częstego występowania powikłań nie poleca się już wysokocząsteczkowego dekstranu żelazowego. Stosowane są glukoniany i polisacharyniany żelazowe, podawane zwykle co 1–3 tygodnie. W ostatnich latach pojawiły się na rynku nowe preparaty do stosowania parenteralnego w postaci kompleksów

wodorotlenku żelaza z polimerem węglowodanowym (z karboksymaltozą lub sacharozą) oraz izomaltozyd żelaza, które mogą być podawane w dużych dawkach jednorazowych. Preparaty te umożliwiają szybkie wyrównanie niedoboru, są dobrze tolerowane, a reakcje anafilaktyczne występują rzadko [3–5, 12]. Schematy dawkowania tych leków są różne – należy szczegółowo zapoznać się z charakterystyką podawanego produktu. Podczas wlewu i przez 30 minut po jego zakończeniu chorych należy monitorować.

Piśmiennictwo

1. The global prevalence of anaemia in 2011. World Health Organization, Geneva 2015.
2. Pasricha SR. Anemia: a comprehensive global estimate. *Blood* 2014; 123: 611-612.
3. Fauci K, Longo H, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw Hill, New York 2016; 625-629.
4. Sułek K. Zasady postępowania w niedokrwistościach. W: *Praktyka hematologiczna*. Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidziak M (red.). Termedia, Poznań 2015; 311-335.
5. Podolak-Dawidziak M. Niedokrwistości. W: *Interna Szczeklika*. Gajewski P (red.). Medycyna Praktyczna 2017, 1608-1629
6. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne. W: *Praktyka hematologiczna*. Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidziak M (red.). Termedia, Poznań 2015; 157-167.
7. Jędrzejczak W. Hematopoeza. W: *Interna Szczeklika*. Gajewski P (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2017; 1667-1928.
8. Pietrzak B, Seremak-Mrozikiewicz A, Marciniak B i wsp. Niedokrwistość z niedoboru żelaza w położnictwie i ginekologii. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2016; 1: 115-121.
9. Przybyszewska J, Żekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 208-213.
10. Lipiński P, Starzyński R, Styś A i wsp. Niedokrwistość na tle niedoboru żelaza w diecie. *Problemy Nauk Biologicznych* 2014; 304: 373-379.
11. Chelstowska M, Warzocha K. Objawy kliniczne i zmiany laboratoryjne w diagnostyce różnicowej niedokrwistości. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006; 2: 105-116.
12. Niedokrwistości w chorobach nowotworowych. Dwilewicz-Trojaczek J, Pieńkowski T (red.). Mecidal Education, Warszawa 2015.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Karakulska-Prystupiuk
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii
i Chorób Wewnętrznych
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
e-mail: emk1234@gmail.com