



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова»
СНК кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии
педиатрического факультета



Железодефицитная анемия. Перегрузка железом

Выполнила: студентка 6 курса
группы 2.6.03в Банколе В.А.
Руководитель: д.м.н. Румянцева Ю.В.

Москва, 2019

Эволюция в понимании роли железа

Применение в Египте, Греции, Индии, Риме в лечебных целях

Применение в 17 веке для лечения зеленой болезни

1932 г. - доказательство необходимости железа для осуществления синтеза гемоглобина



Формирование представления о метаболизме железа

Создание понятия «ironomics», отражающего все процессы, происходящие с железом в организме на всех уровнях

Функции железа в организме



Гемовые соединения

Гемоглобин
Миоглобин
Каталаза
Цитохромы
Пероксидазы



Транспорт O_2 и CO_2 ,
антиоксидантная
функция, тканевое
дыхание



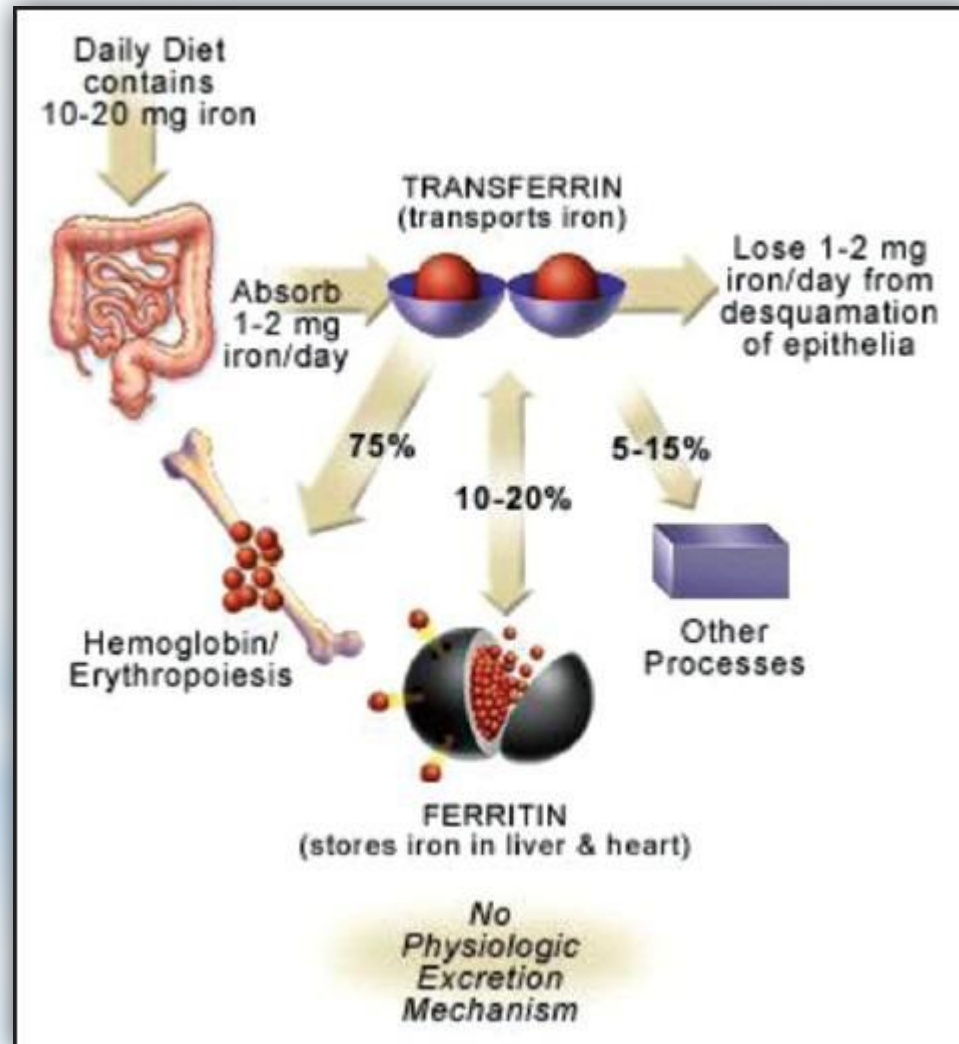
Негемовые соединения

Ксантиноксидаза
Ац-Коа-дегидрогеназа
Сукцинат-дегидрогеназа
НАДН-дегидрогеназа
Трансферрин
Ферритин
Гемосидерин

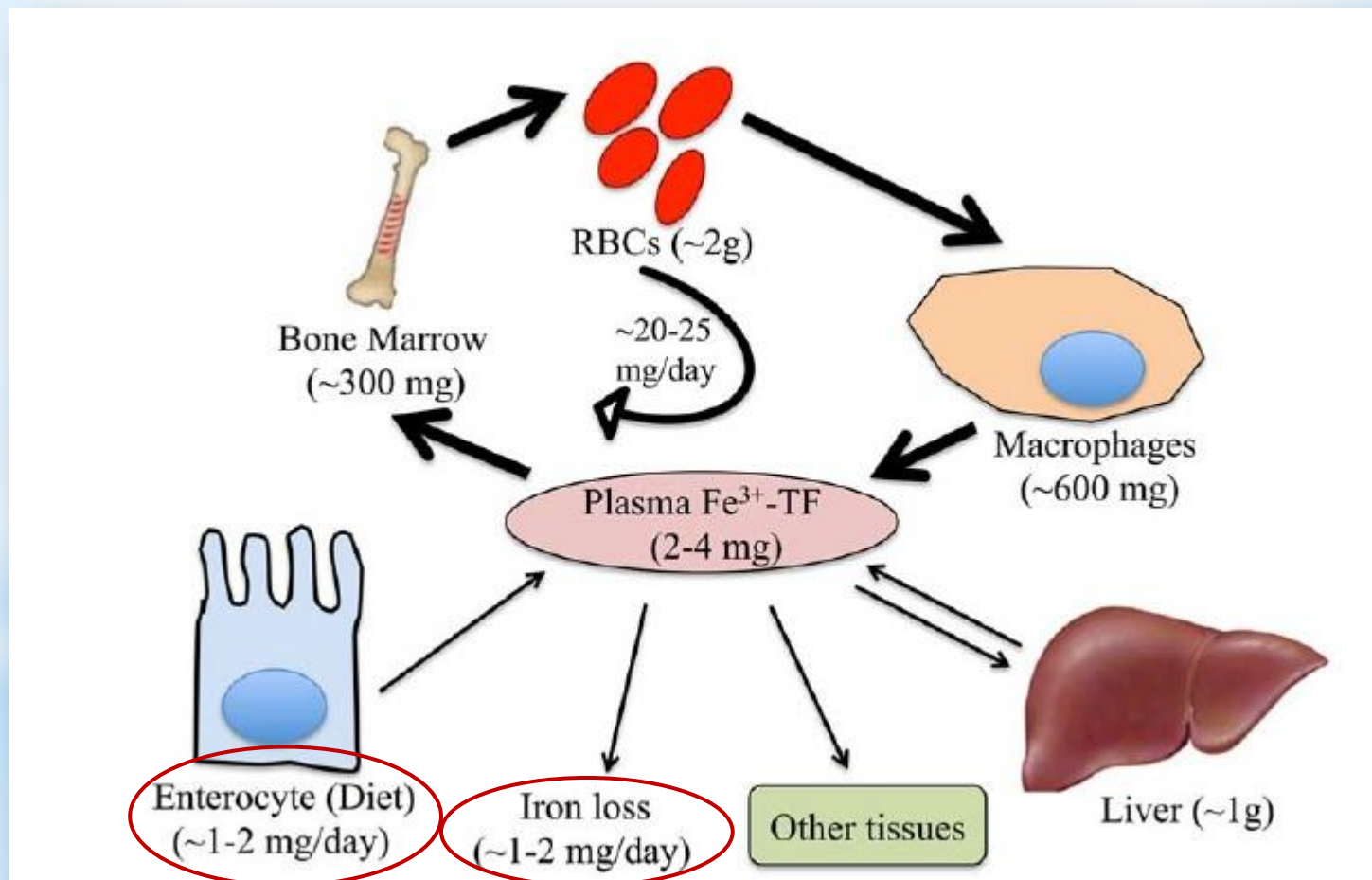


Пуриновый обмен, обмен жирных
кислот, обеспечение реакций ЦТК,
восстановления НАДН,

Общая схема метаболизма железа



Обеспечение гомеостаза железа в норме



*Общее содержание железа в организме - 3-5 г

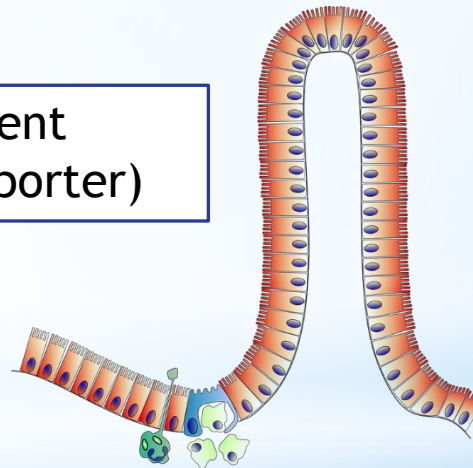
Абсорбция железа



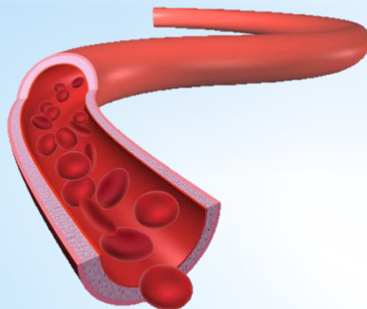
- Неорганическое (Fe^{+2})
- Гемовое
- В виде ферритина

Всасывание в двенадцатиперстной кишке и в верхнем отделе тощей

DMT1 (divalent metal transporter)



Ферропортин



Факторы, влияющие на абсорбцию железа

Physical state (bioavailability)

Heme > Fe⁺² > Fe⁺³

Inhibitors

phytates, polyphenols, calcium, some proteins,

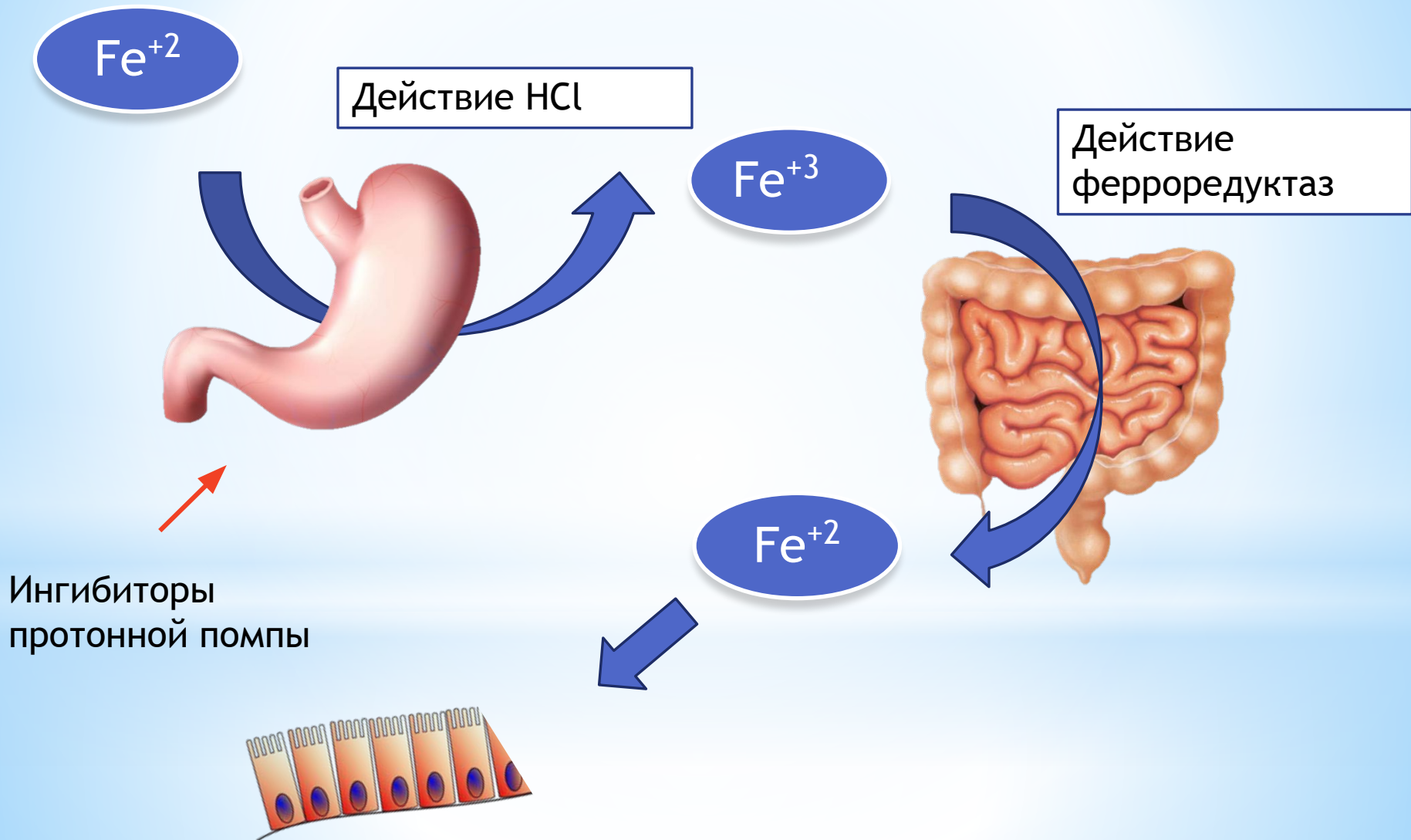
Competitors; in animal studies

lead, cobalt, strontium, manganese, zinc

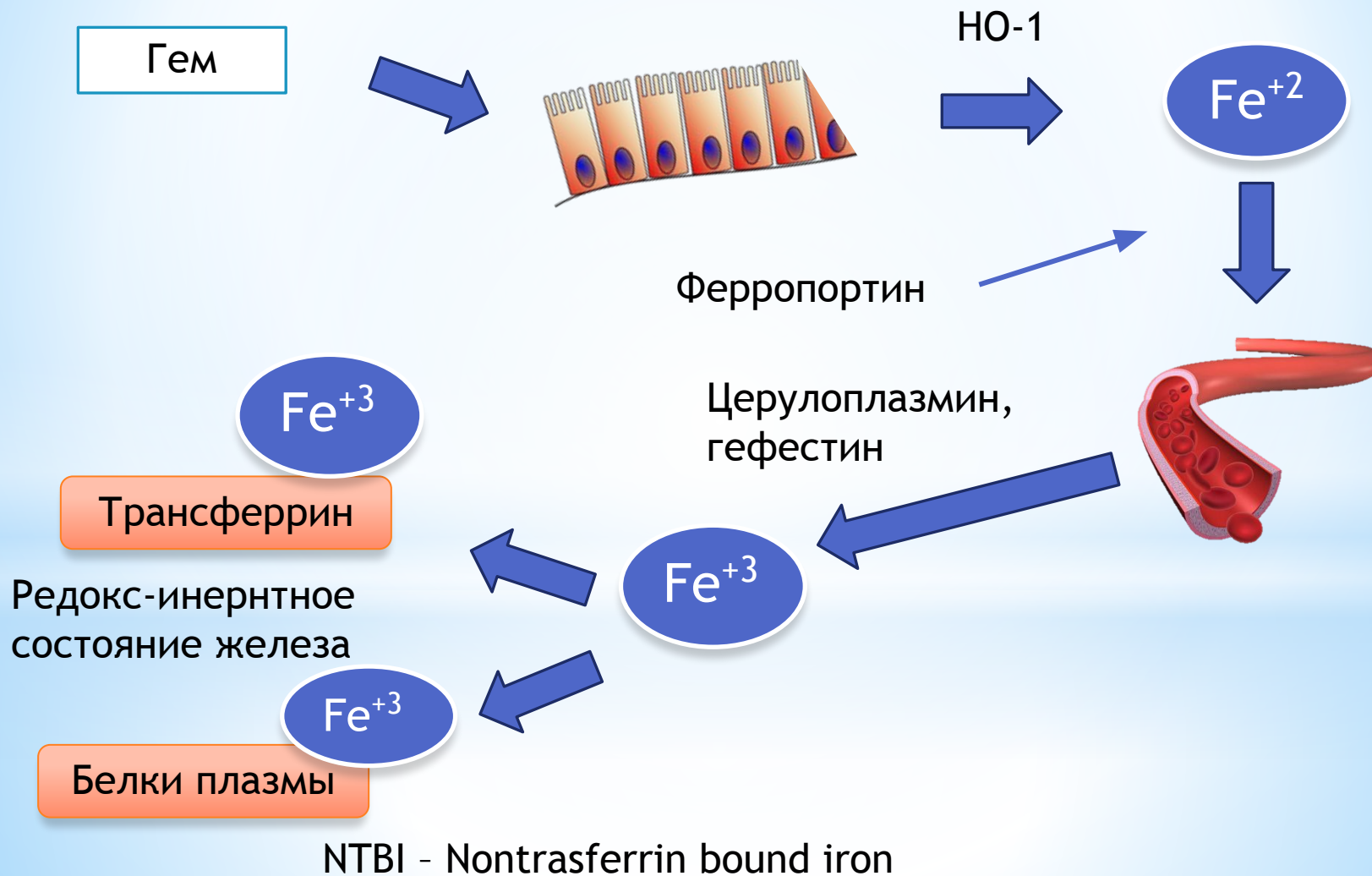
Facilitators

ascorbate, citrate, some amino acids, meat, fish, poultry

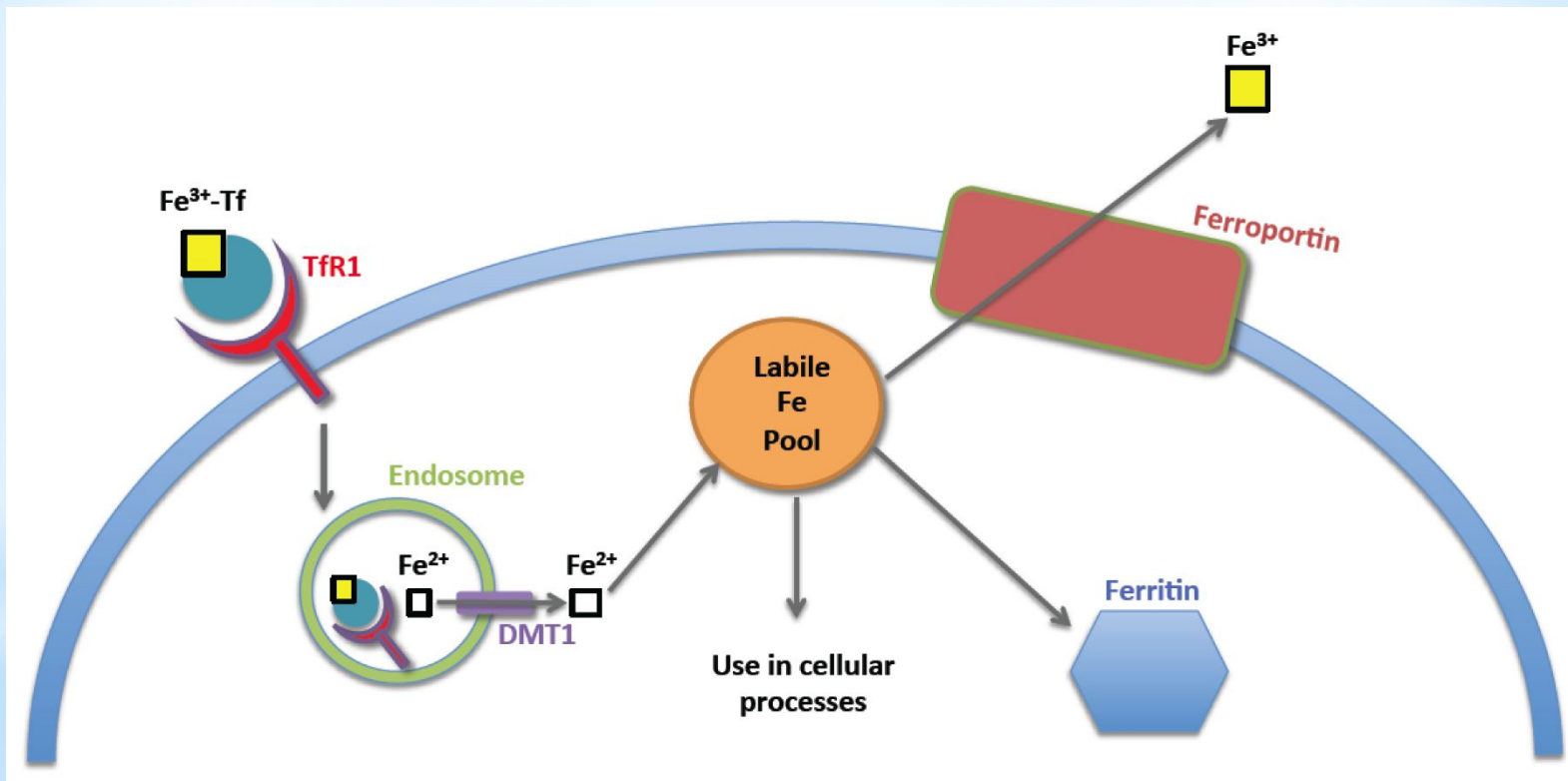
Модификация неорганического железа в ЖКТ



Абсорбция гемового железа



Транспорт и утилизация железа

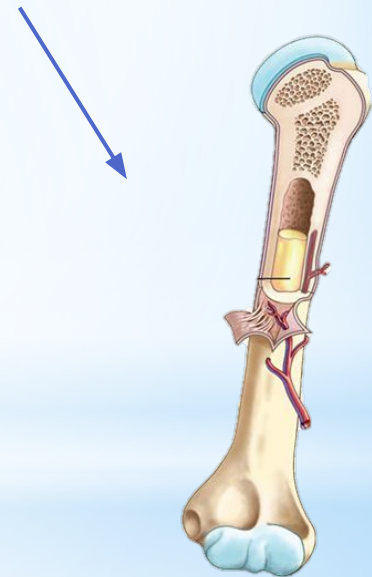
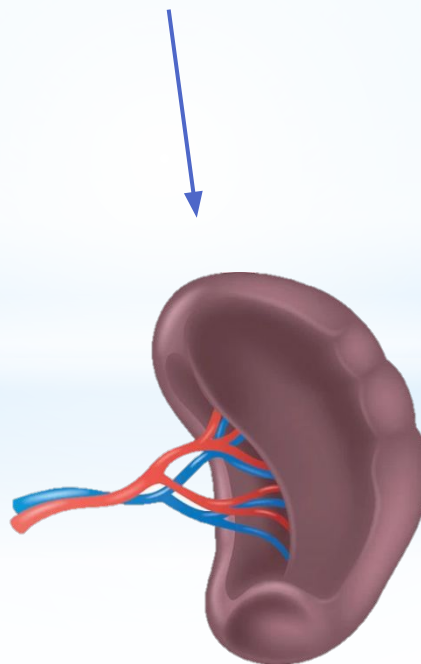
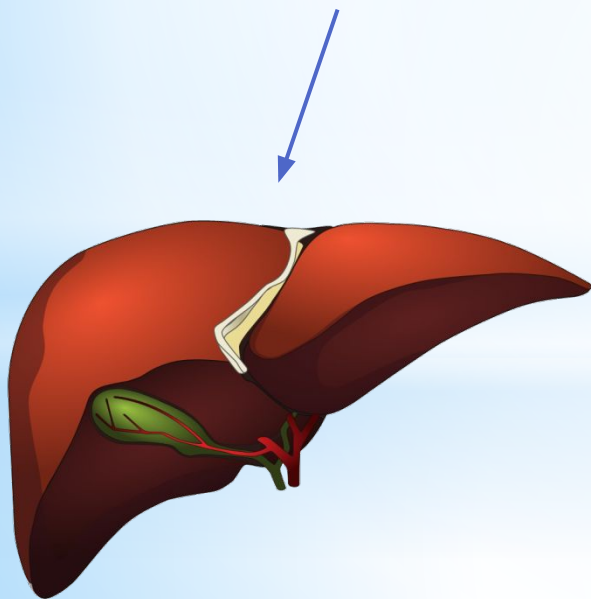


Депонирование железа

Ферритин

Показатель тканевых запасов железа в отсутствие инфекционно-воспалительных, опухолевых, деструктивных процессов!

*Гемосидерин



Возможна ли экскреция железа из организма?

- * Кровотечение
- * Беременность
- * Десквамация
эпителия



≈ 1-2
мг/сут.

Регуляция гомеостаза железа

Абсорбция

Утилизация



Транспорт

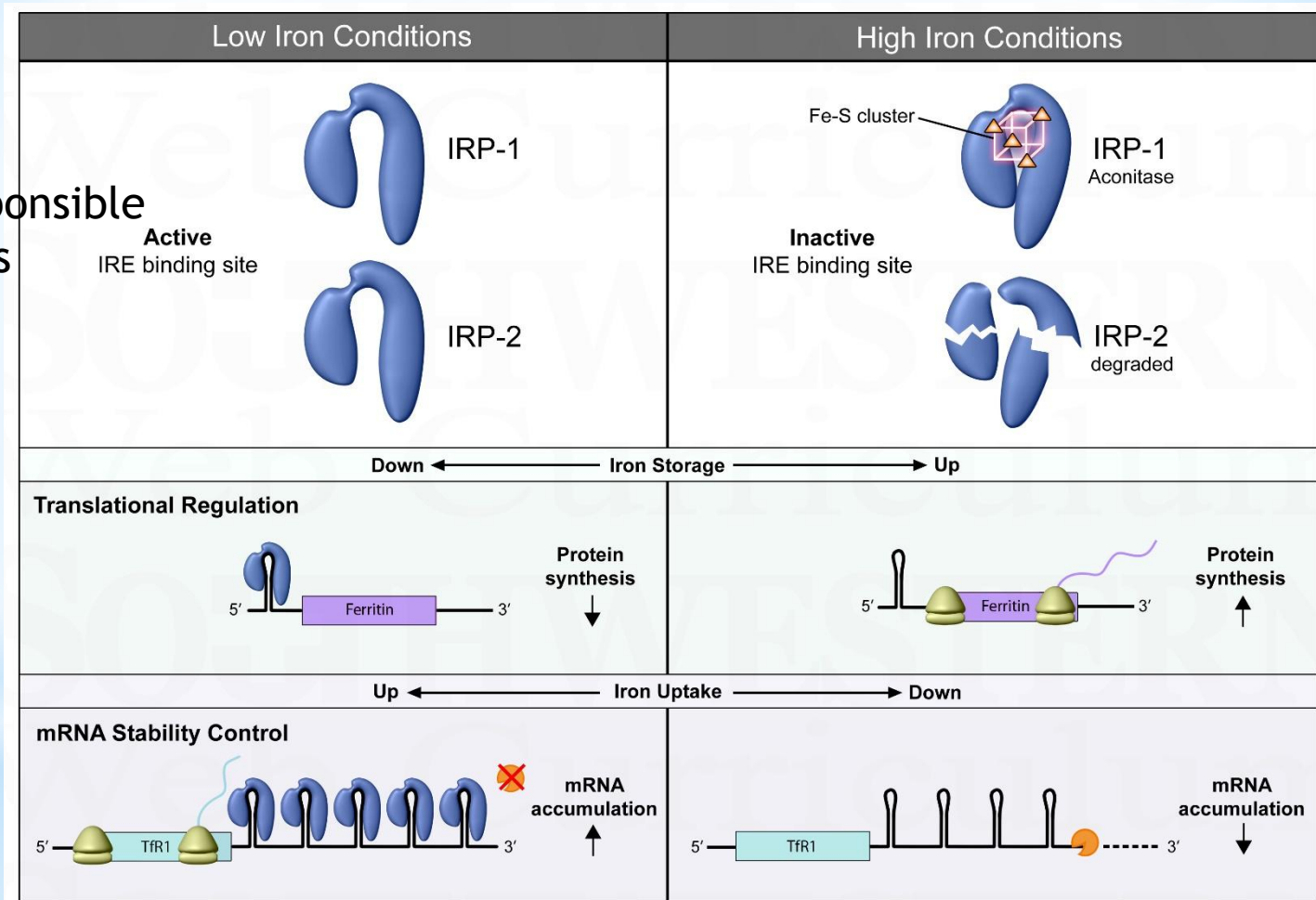
Хранение



Отсутствие физиологических механизмов
экскреции железа

Поддержание гомеостаза железа за счет регуляции экспрессии белков (IRP system)

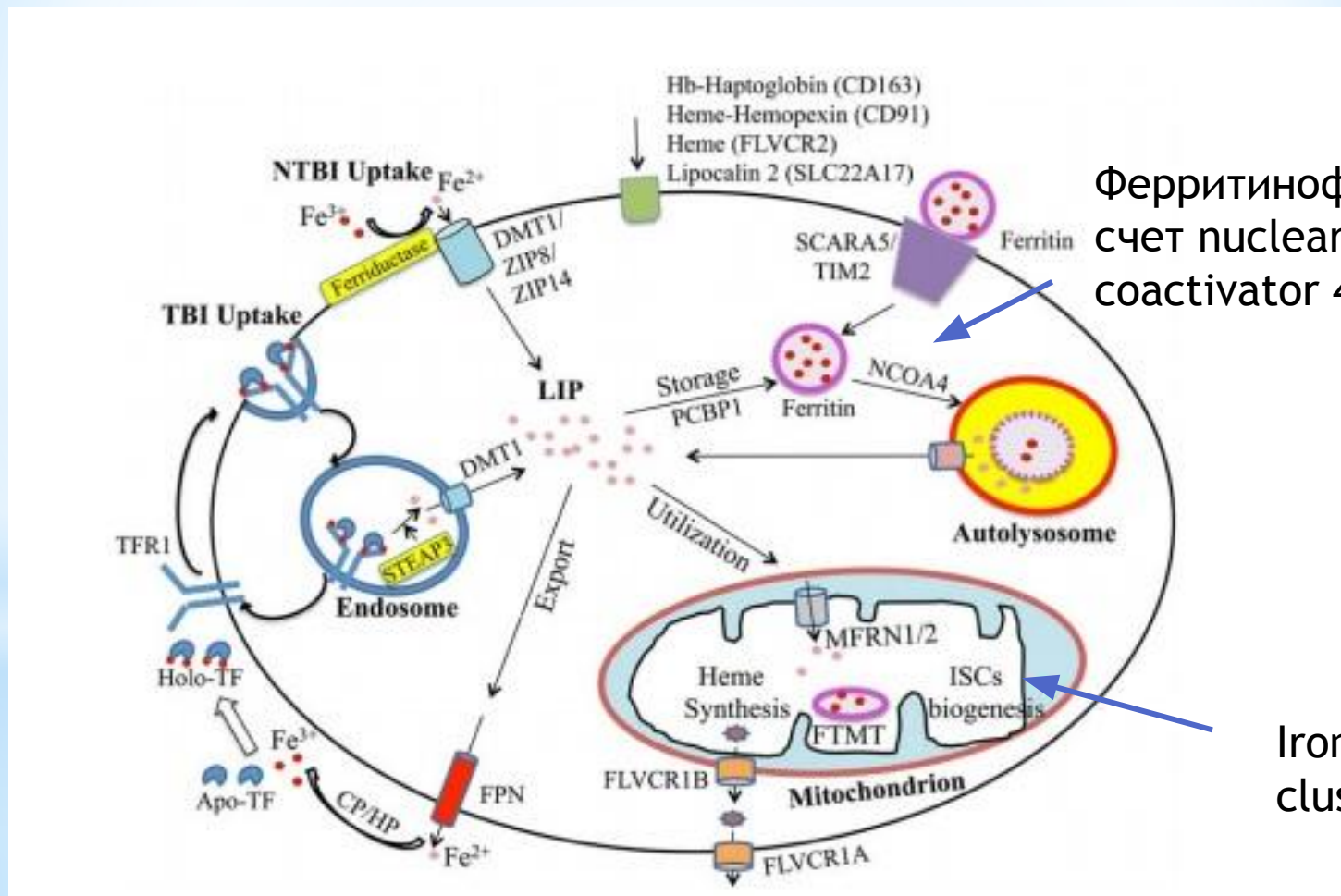
Iron responsible elements



Увеличение абсорбции железа и ингибирование процессов депонирования железа

Уменьшение абсорбции железа и стимулирование процессов депонирования железа

Поддержание гомеостаза железа на клеточном уровне

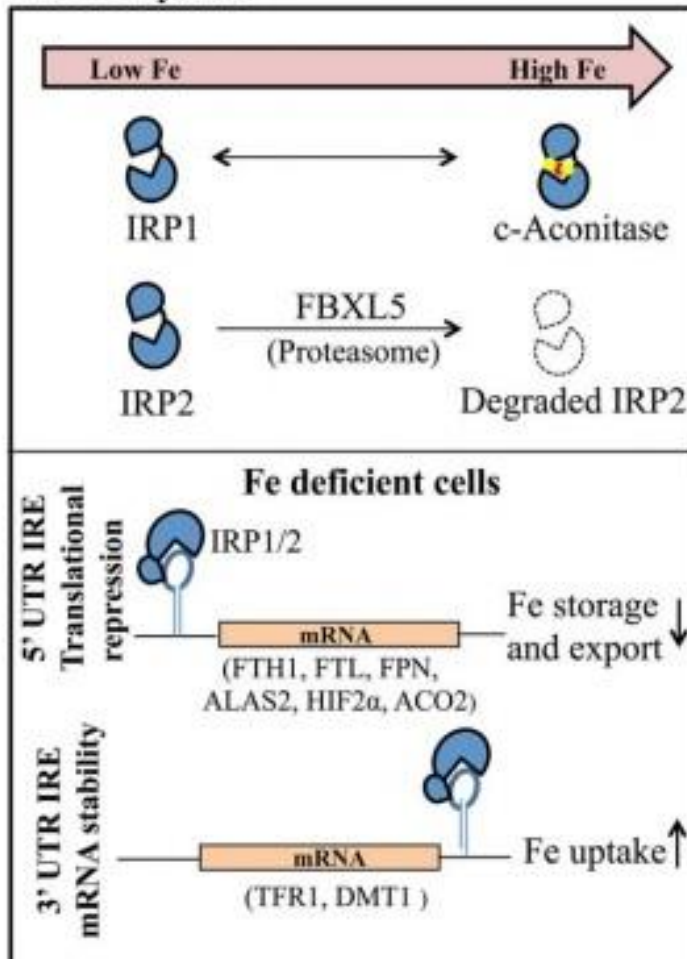


Ферритинофагия за счет nuclear receptor coactivator 4 (NCOA4)

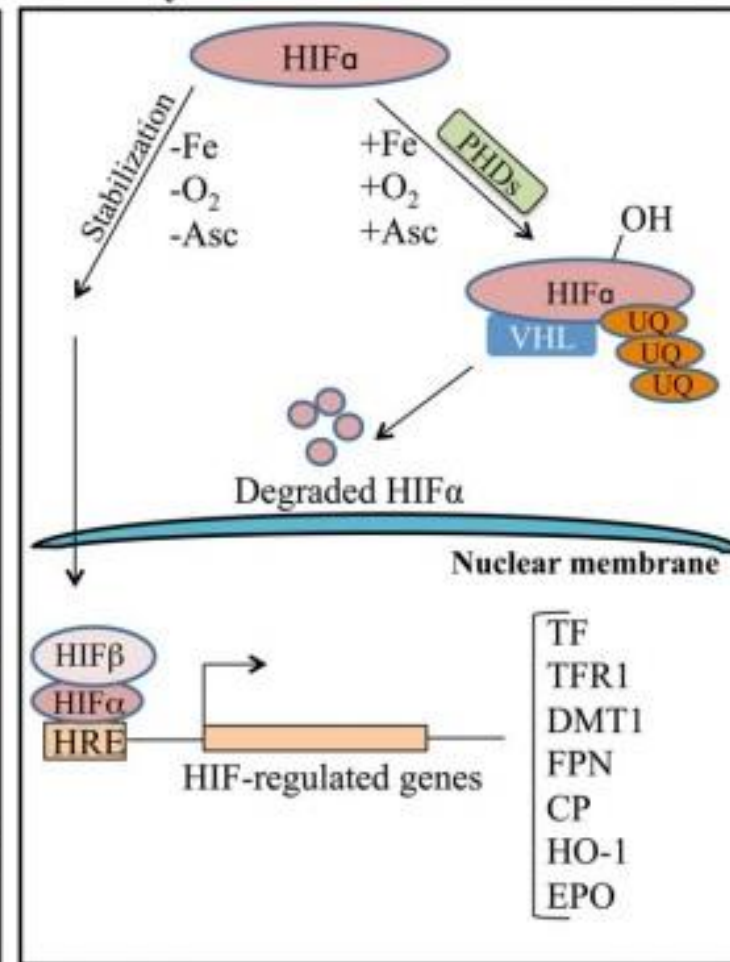
Iron sulfur clusters

IRP и HIF системы регуляции гомеостаза железа

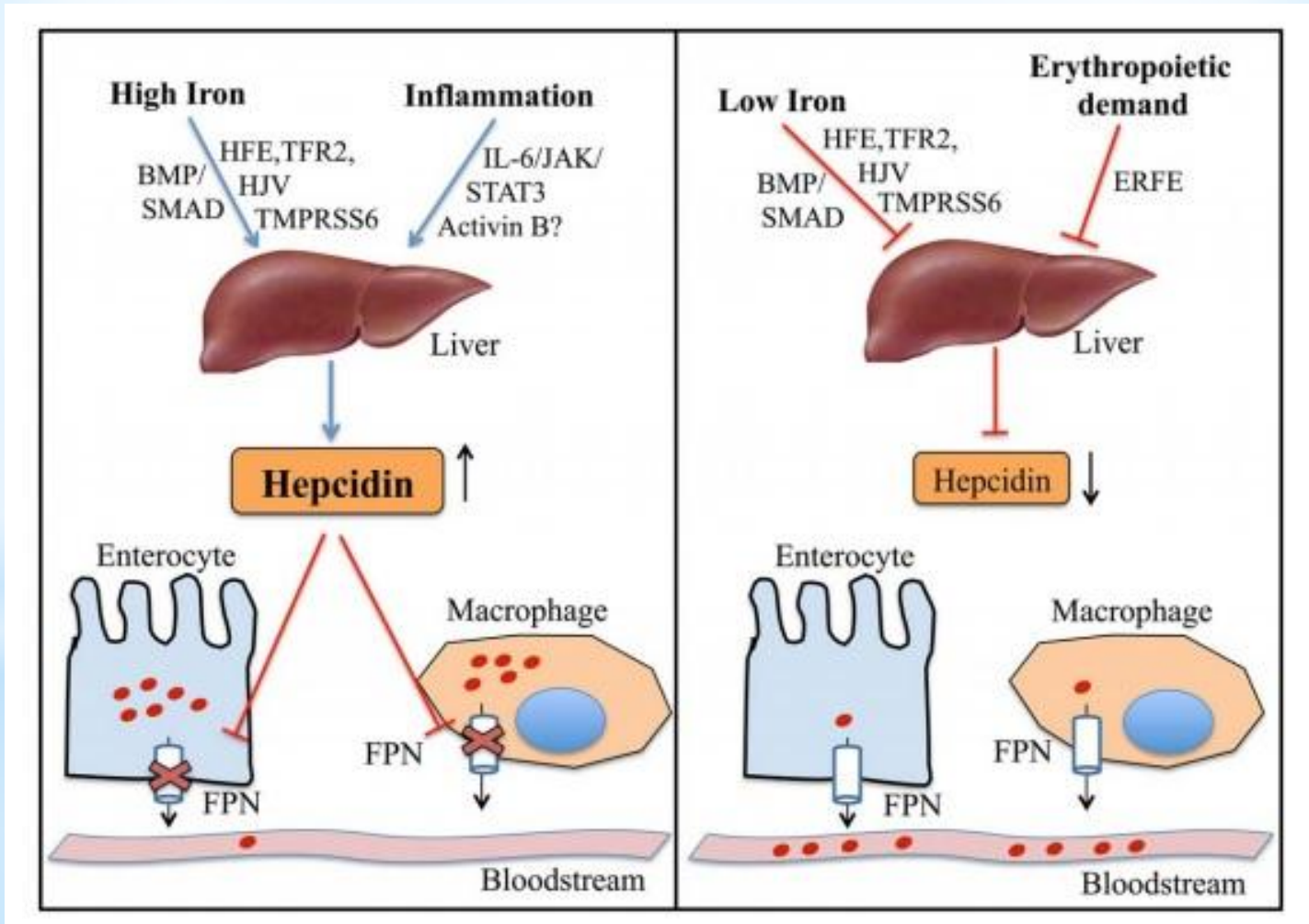
A. IRP System



B. HIF System



Гепсидин как главный регулятор баланса железа



Суточная потребность в железе (ВОЗ, 1989 г.)

Age/sex	mg/day ^b
4-12 months	0.96
13-24 months	0.61
2-5 years	0.70
6-11 years	1.17
12-16 years (girls)	2.02
12-16 years (boys)	1.82
Adult males	
Pregnant women ^c	1.14
First trimester	0.8
Second and third trimester	6.3
Lactating women	1.31
Menstruating women	2.38
Postmenopausal women	0.96

^a Absorbed iron is the fraction that passes from the gastrointestinal tract into the body for further use. ^b Calculated on the basis of median weight for age. ^c Requirements during pregnancy depend on the woman's iron status prior to pregnancy

Железодефицитная анемия

Полиэтиологичное заболевание, возникновение которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией



Эпидемиология



По данным ВОЗ
- анемия
имеется у 25 %
мировой
популяции

Группы риска



Высокий риск

- Дети
- Подростки
- Женщины репродуктивного возраста
- Беременные женщины



Низкий риск

- Мужчины
- Женщины в постменопаузальном периоде

Нарушение абсорбции
(целиакия, резекции отделов
ЖКТ, колонизация *H. pylori*, ИПП,
H2-антагонисты и др.)

Увеличение потребностей в
железе (беременность, быстрый
рост)



Алиментарный
фактор



Кровопотеря

Причины
железодефицитной
анемии



Мутации в генах DMT1
(SCL11A2), CP, TF, TMPRSS6
(ген-регулятор экспрессии
гепсидина),



Функциональный дефицит
железа (аутоиммунные
заболевания,
злокачественные
новообразования и др.).
Причина - стимуляция
синтеза гепсидина



ХБП
(дефицит
микронутрие
нтов,
фосфат-
связывающие
препараты)

Клинические проявления



Анемический синдром

- слабость, головная боль, головокружение
- снижение толерантности к физическим нагрузкам
- снижение аппетита
- снижение работоспособности, внимания
- бледность кожных покровов и слизистых оболочек
- тахикардия, систолический шум



Сидеропенический синдром

- изменения кожи и слизистых оболочек
- изменения ногтей, волос
- гипотония, боли в мышцах
- изменения обоняния
- изменения вкуса

Лабораторная диагностика - решающее значение

Общий анализ крови («ручной» метод) при ЖДА

Показатель	Значение
Гемоглобин (Hb)	< 110 г/л
Эритроциты	< $3,8 * 10^{12}$ /л
Цветовой показатель*	< 0,85
СОЭ	> 10-12 мм/час
Ретикулоциты	N или <10-12%

*ЦП = Hb (г/л)*3/первые три цифры количества эритроцитов

Интерпретация: гипохромная, нормо-/гипорегенераторная +
анизоцитоз и пойкилоцитоз

Оценка реакции костного мозга

* Ретикулоцитарный индекс = %ретикулоцитов * гематокрит
больного в % / 45 * 1,85

45 - референсные значения гематокрита

1,85 - количество суток, необходимых для поступления новых
ретикулоцитов в периферическую кровь

* RPI (Reticulocyte production index) = %ретикулоцитов *
гематокрит больного (в %) / 45 * время созревания
ретикулоцитов (сут) в зависимости от величины гематокрита

Расчёт RPI

$$\text{Reticulocyte Production Index (RPI)} = \text{Retic Count} \times \frac{\text{Patient's Hematocrit}}{\text{Normal Hematocrit (45)}} \times \frac{1}{\text{Maturation Correction}}$$

<u>Hematocrit (%)</u>	<u>Maturation Correction</u>
36-45	1.0
26-35	1.5
16-25	2.0
≤ 15	2.5

RPI < 2 indicates an inappropriate/decreased marrow response to anemia

RPI > 2 indicates an appropriate marrow response to anemia, usually due to blood loss or hemolysis

Общий анализ крови при ЖДА (автоматический анализатор)

Показатель	Значение
MCV (Mean Corpuscular Volume)	< 80 фл
MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin)	< 26 пг
MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)	< 320 г/л
RDW (Red blood cell Distribution width)	> 14%

Расчет индексов эритроцитов

* $MCV = \text{гематокрит (\%)} * 10 / \text{количество эритроцитов (млн/мкл)}$

Норма: 80-100 фл

* $MCH = \text{Hb (г/л)} / \text{количество эритроцитов (млн/мкл)}$

Норма: 26-35 пг

* $MCHC = \text{Hb (г/дл)} * 100 / \text{Ht (\%)}$

Норма: 32-36

Биохимический анализ крови

Показатель	Значение
Сывороточное железо	< 12,5 мкмоль/л
ОЖСС	> 69 мкмоль/л
Коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ)*	< 17%
Сывороточный ферритин	< 30 нг/мл или мкг/л
pТФР	> 2,9 мкг/мл

НТЖ = СЖ/ОЖСС * 100%

Норма = 20-40%

Основные принципы лечения

- * назначение лекарственных железосодержащих препаратов,
- * использование преимущественно препаратов железа для перорального приема;
- * назначение препаратов железа в адекватных дозах, которые рассчитывают для каждого конкретного больного с учетом массы его тела и терапевтического плана лечения;
- * достаточная длительность курса лечения пероральными препаратами железа, составляющая при анемии легкой степени 3 мес., при анемии средней степени 4,5 мес., при тяжелой анемии 6 мес.;
- * преодоление тканевой сидеропении и пополнение запасов железа в депо (контроль СФ)
- * необходимость контроля эффективности терапии препаратами железа.

Препараты железа



*Не у всех, необходим подбор и использование качественных препаратов

Дозы пероральных солевых препаратов железа для лечения ЖДА*

Возраст	Суточная доза элементарного железа
До 3 лет	3 мг/кг
Старше 3 лет	45-60 мг
Подростки	До 120 мг

* В соответствии с ФКР, но рассчитываются индивидуально

Для железа на основе ГПК - 5 мг/кг в сут. независимо от возраста

Показания к применению парентеральных препаратов железа*

- * тяжелая форма ЖДА
 - * непереносимость пероральных препаратов железа;
 - * резистентность к лечению пероральными препаратами железа;
 - * наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;
 - * анемии, ассоциированные с хроническими болезнями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
 - * ХБП для лечения и профилактики анемии в преддиализный и диализный периоды;
 - * наличие противопоказаний к переливанию эритроцитной массы, в том числе по религиозным убеждениям;
 - * необходимость быстрого насыщения организма железом
- * В соответствии с ФКР, **НО** в клинической практике единственное показание - нарушения всасывания железа

Парентеральные препараты железа



Для внутривенного
введения

Венофер
КосмоФер
Ликферр 100
Феринжект



Для внутримышечного
введения

Жектофер
КосмоФер
Мальтофер
Спейсферрон
Фербитол
Феркайл
Ферростат
Феррум Лек

*Частота инъекций - 1-3 раза в неделю

Расчет общего дефицита железа при применении парентеральных препаратов железа

*Общий дефицит железа (мг) = Масса тела больного (кг) * (Hb норма (г/л) - Hb больного (г/л)) * 0,24 + Депо железа (мг)*

1) Коэффициент 0,24 = 0,0034 (сод-ие Fe в Hb \approx 0,34%) * 0,07 (V крови - 7% от массы тела) * 1000 (перевод г в мг)

2) Депо железа

- При массе менее 35 кг - 15 мг/кг, целевая концентрация Hb - 130 г/л
- При массе более 35 кг - 500 мг, целевая концентрация Hb - 150 г/л

Количество ампул для введения = Общий дефицит железа / 100 мг (если в 1 ампуле содержится 100 мг)

Нежелательные явления при применении парентеральных препаратов железа

- * Местные реакции
- * Общие (аллергические и анафилактоидные) - характерны для препаратов железа, содержащих декстран



Принципы терапии парентеральными препаратами



- * Определение общего дефицита железа
- * Прекращение терапии после восполнения общего дефицита железа (контроль НТЖ)
- * Введение пробной дозы перед началом лечения (в соответствии с требованиями инструкции)
- * Лечение в диапазоне безопасных доз

Критерии эффективности лечения ЖДА

- * Ретикулоцитарная реакция на 7-10 день от начала лечения (повышение на 2-3% или 20-30‰)
- * Повышение концентрации Hb к концу 4 нед. лечения на 10 г/л и гематокрита на 3% по отношению к значениям до лечения
- * Исчезновение клинических проявлений через 1-1,5 мес. от начала лечения
- * Преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3-6 мес. от начала лечения (СФ >30 мкг/л)



Причины неэффективности лечения ЖДА

- * Неверный диагноз
- * Неадекватная дозировка препаратов железа
- * Неадекватная длительность терапии
- * Низкая комплаентность пациента
- * Наличие у пациента нарушений всасывания
- * Непереносимость назначенных препаратов



Нет

Железорефрактерная железodefицитная анемия

Общественная профилактика



Фортификация

Обогащение железом
наиболее употребляемых
продуктов



Суплиментация

Добавка необходимого
вещества извне



Первичная профилактика

Адекватное, сбалансированное питание

Пищевые источники
железа

Содержащие
гемовое железо

- говядина
- баранина
- печень

Содержащие
негемовое железо

- овощи
- фрукты
- злаки

Низкая
биодоступность

Рекомендации по профилактике ЖДА (American Academy of Pediatrics, 2010 г.)

- * доношенным здоровым детям на грудном и смешанном вскармливании с 4-х мес. до введения прикорма дополнительное назначение железа 1 мг/кг/сут
- * не следует назначать цельное коровье молоко до 12 мес.
- * дети в возрасте 6-12 мес. должны получать железо в кол-ве 11 мг/сут
- * дети в возрасте 1-3 лет должны получать железо в кол-ве 7 мг/сут
- * все недоношенные дети должны получать железо в кол-ве 2 мг/кг/сут

Вторичная профилактика

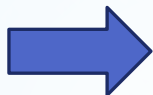
При каждом обращении к врачу

2-5 лет



ежегодное обследование

Школьный и подростковый возраст



скрининговое обследование при наличии ЖДА в анамнезе/особых потребностей

Все небеременные женщины с подросткового возраста



скрининг каждые 5-10 лет

Перегрузка железом

Состояние, характеризующееся избыточным накоплением железа в органах и тканях

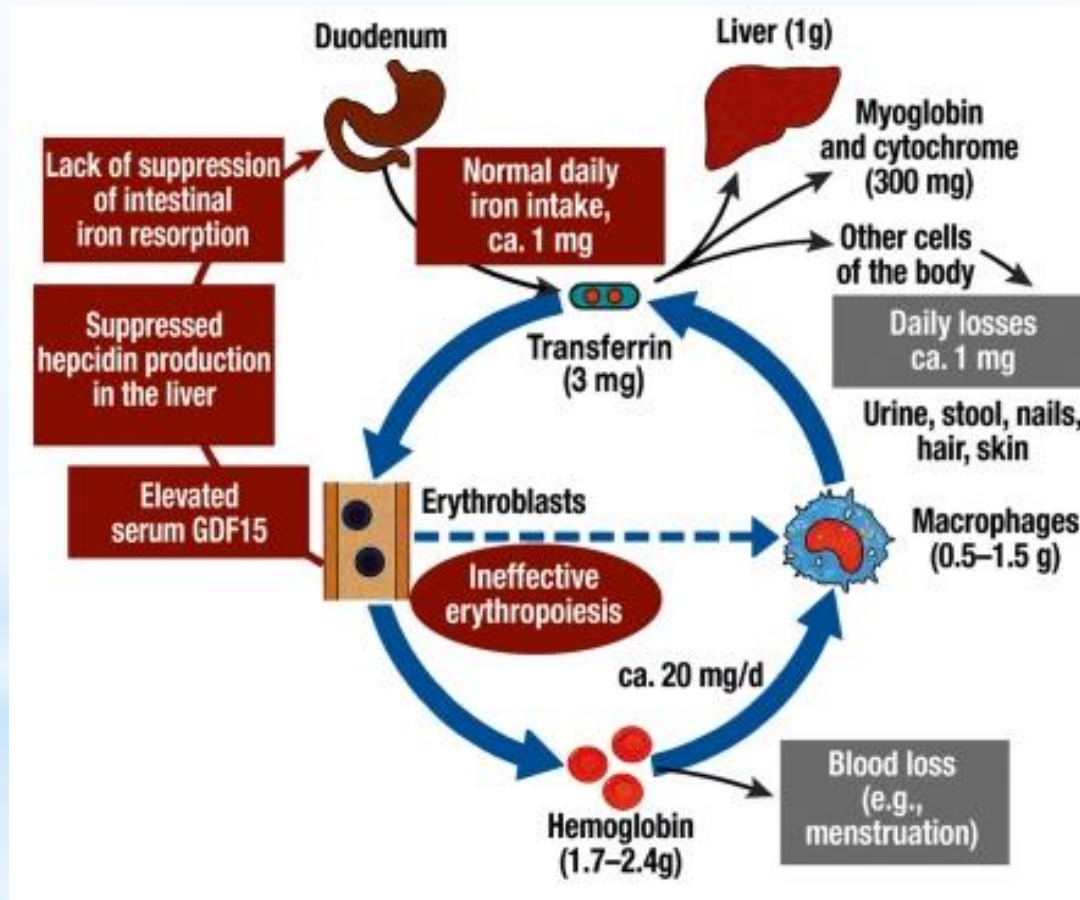


Первичная
(наследственные
дефекты
метаболизма
железа)



Вторичная
(многократные
трансфузии
эритроцитарной
массы,
неэффективный
эритропоэз)

Патогенез вторичной перегрузки железом при неэффективном эритропоэзе



Посттрансфузионная перегрузка железом

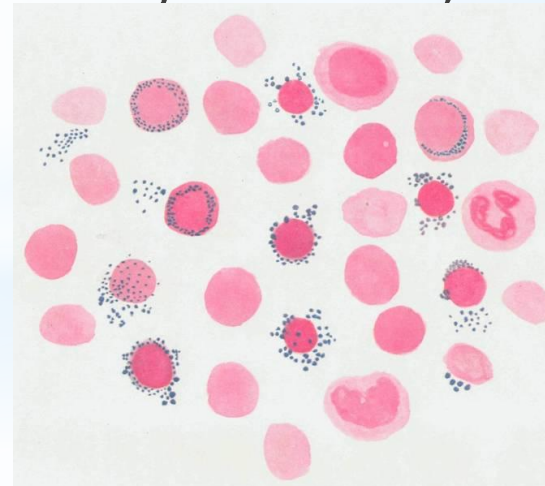
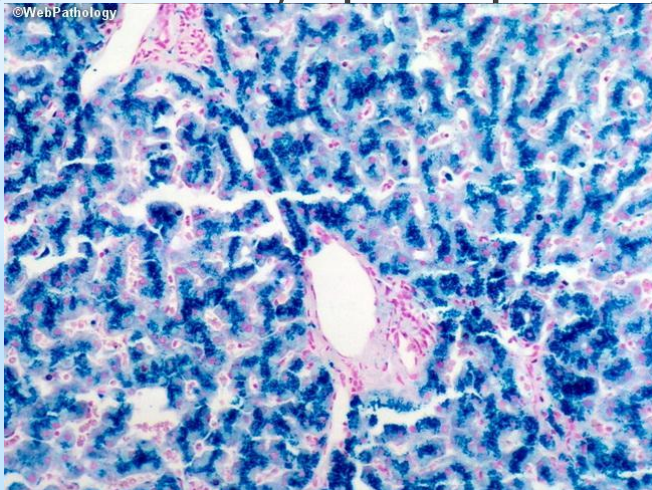


Лабораторные критерии диагностики

- * стойкое повышение уровня сывороточного ферритина (свыше 1000 мкг/л) в
- * отсутствии очевидного воспалительного, деструктивного или опухолевого процесса;
- * - снижение уровня сывороточного трансферрина и ОЖСС
- * - повышение коэффициента НТЖ (> 60%)
- * - повышенная экскреция железа с мочой (спонтанная и индуцированная введением дефероксамина - «десфераловый тест»)

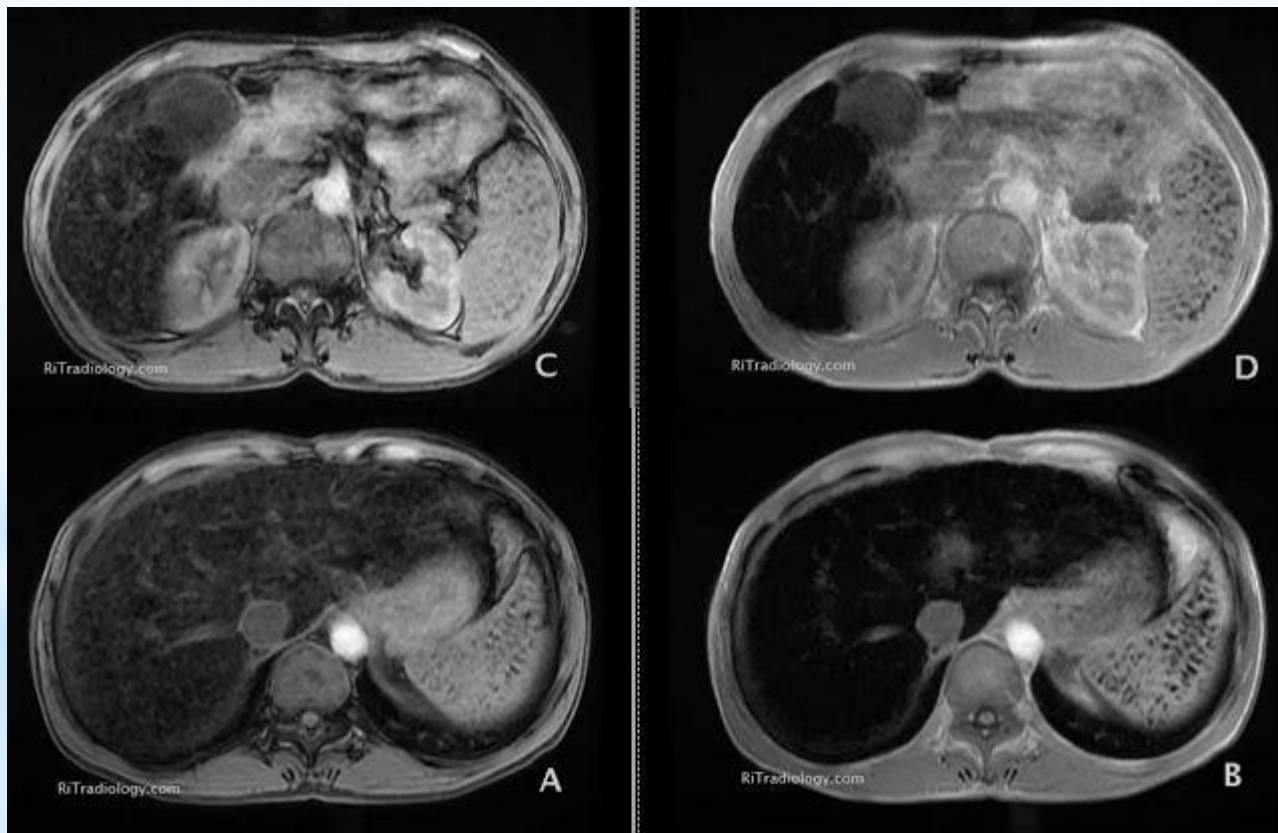
Морфологические и биохимические критерии диагностики

- * - повышенное количество сидеробластов в костном мозге
- * - отложения гемосидерина в тканях (окраска по Перлсу)
- * - высокая концентрация железа в ткани печени ($\geq 3-7$ мг/г сухого веса, при норме 0,17-1,8 мг/г сухого веса)



Радиологические критерии диагностики

*Выявление на МРТ печени и сердца (T2) накоплений железа



Терапия вторичной перегрузки железом

Хелаторы

```
graph TD; A[Хелаторы] --> B[Дефероксамин (Десферал)]; A --> C[Деферирирокс (Эксиджад)];
```

Дефероксамин
(Десферал)

Деферирирокс
(Эксиджад)

Показания к хелаторной терапии:

- наличие доказанной перегрузки железом у трансфузионно-зависимых пациентов
- наличие доказанной перегрузки железом у больных гемобластозами, МДС, ожидающих ТГСК


Контроль эффективности хелаторной терапии

* Уровень ферритина


* ОЖСС

* НТЖ

* МРТ печени и сердца в режиме
T2



1 раз в 1-3 мес.



1 раз в 6-12 мес.

Список литературы

- * Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом», Национальное Гематологическое Общество, 2014 г.
- * Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии, НОДГО, 2014 г.
- * Physiology of Iron Metabolism, S. Waldvogel-Abramowski et al., 2014 г.
- * Review on iron and its importance for human health, N. Abbaspour et al., 2014 г.
- * Overview of iron metabolism in health and disease, S.Dev et al., 2017 г.
- * The Treatment of Secondary Hemochromatosis, N.Gattermann, 2009 г.



**Спасибо
за
внимание
!!!**