



Железодефицитная анемия: диагностика и лечение



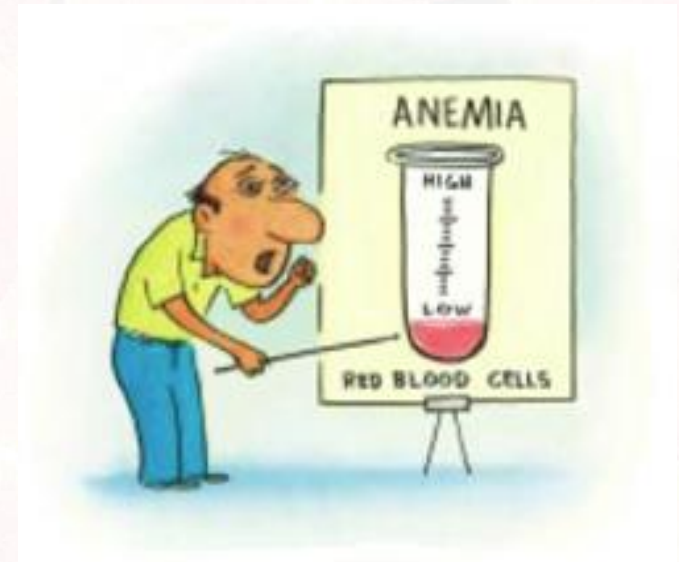
Никитин Е.Н.

Заслуженный врач России,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
факультетской терапии с
курсами эндокринологии и
гематологии ФГБОУ ВО
«Ижевская государственная
медицинская академия МЗ РФ»

Ижевск 2022

Анемии

Анемии (малокровие) – патологические состояния, характеризующиеся уменьшением количества эритроцитов и (или) концентрации гемоглобина в крови, и, следовательно, снижением возможности достаточного переноса кислорода для удовлетворения физиологических потребностей организма



Анемии являются наиболее распространенной гематологической патологией и отличаются большим разнообразием существующих их форм

Анемия

Общие положения



- **Анемия** как синдром наблюдается при многих хронических заболеваниях и встречается в практике врача любой специальности
- **Анемия** оказывает неблагоприятное влияние на здоровье человека и приводит к серьезным медико-социальным последствиям
- **Анемия** очень часто не верифицируется, не выносится в клинический диагноз и не подвергается адекватному лечению
- **Анемия** у большинства пациентов излечивается с применением современных методов терапии

Социально-медицинские аспекты актуальности проблемы анемий

✓ Высокая распространенность

✓ Снижение показателей иммунной защиты организма и увеличение заболеваемости инфекциями

✓ Утяжеление течения и прогноза острых и хронических заболеваний

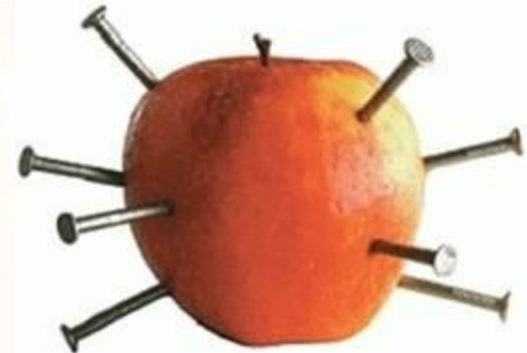
✓ Ухудшение качества жизни больных

✓ Большие экономические потери в связи со снижением производительности труда и трудоспособности работающих лиц

✓ Отягощение течения беременности и родов

✓ Задержка физического и психического развития детей

✓ Снижение резерва донорских кадров



Классификация анемий (1)

I. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С КРОВОПОТЕРЕЙ

- 1. Острые постгеморрагические анемии*
- 2. Хронические постгеморрагические анемии*

II. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕННЫМ КРОВООБРАЗОВАНИЕМ

III. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ КРОВОРАЗРУШЕНИЕМ (ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ)

КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ (2)

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕННЫМ КРОВООБРАЗОВАНИЕМ:

- 1. Анемии, связанные с нарушением синтеза гемоглобина**
 - Анемии, связанные с абсолютным дефицитом железа (ЖДА)
 - Анемии, связанные с перераспределением железа (*анемии при острых и хронических инфекциях и воспалительных болезнях - АХБ*)
 - Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (*сидероахрестические анемии, сидеробластные анемии*)
 - Анемии, связанные с нарушением синтеза цепей глобина (*талассемии*)
- 2. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии)**
 - Анемии, связанные с дефицитом витамина В₁₂
 - Анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты
- 3. Анемии, связанные с нарушением процесса деления эритрокариоцитов (дизэритропоэтическая анемия)**
- 4. Анемии, связанные с угнетением пролиферации клеток костного мозга (апластические анемии)**
- 5. Анемии, связанные с замещением кроветворного костного мозга опухолевым процессом (анемии при миелокарцинозах и миелосаркоматозах, миелодиспластический синдром)**
- 6. Анемии, связанные с нарушением выработки эритропоэтина (ЭПО) или появлением ингибитора эритропоэтина (ЭПО-дефицитные анемии)**

Классификация анемий (3)

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ КРОВОРАЗРУШЕНИЕМ:

1. Наследственные гемолитические анемии

- Связанные с нарушением структуры мембраны эритроцита (**мембранопатии**)
- Связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов (**ферментопатии**)

2. Приобретенные гемолитические анемии

- Связанные с воздействием на эритроциты антител (иммунные)
- Связанные с изменением структуры мембраны эритроцитов, обусловленным соматической мутацией (**болезнь Маркиафавы-Микели, пароксизмальная ночная гемоглобинурия - ПНГ**)
- Связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов (**эндопротезы сердца, сосудов, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – болезнь Мошковиц, ДВС-синдром**)
- Обусловленные химическим повреждением эритроцитов (**отравление кислотами, щелочами, этанолом и др. ядами**)
- Обусловленные недостатком витаминов (**дефицит витамина E, B₆ и др.**)
- Обусловленные разрушением эритроцитов паразитами

Показатели периферической крови (гематологический анализатор) (1)

RBC	- число эритроцитов
HGB	- концентрация гемоглобина
HCT	- гематокрит
MCV	- средний объем эритроцита (СЭО)
MCH	- среднее содержание гемоглобина в эритроците (ССГЭ)
MCHC	- средняя концентрация гемоглобина в эритроците (СКГЭ)
RDW-CV	- ширина распределения эритроцитов по объему в виде коэффициента вариации отклонения размера эритроцитов от среднего значения, показатель анизоцитоза эритроцитов (ПАЭ)
RDW-SD	- ширина распределения эритроцитов по объему в виде стандартного отклонения размера эритроцитов от среднего значения, показатель анизоцитоза эритроцитов (ПАЭ)
RET	- ретикулоцит
IRF	- доля незрелых ретикулоцитов
RET-He (CHR)	- содержание гемоглобина в ретикулоцитах

Показатели периферической крови

(гематологический анализатор)(2)

PLT	- число тромбоцитов
P-LCR	- коэффициент больших тромбоцитов
MPV	- средний объем тромбоцита (СОТ)
PCT	- тромбокрит
PDW	- ширина распределения тромбоцитов по объему, показатель анизоцитоза тромбоцитов (ПАТ)
WBC	- число лейкоцитов
LYM	- лимфоциты
MON	- моноциты
GRA	- гранулоциты
NEU	- нейтрофилы
EOS	- эозинофилы
BAS	- базофилы

Эритроцитарные индексы

- **MCV** (mean corpuscular volume, средний объем эритроцитов – СЭО, средний корпускулярный объем)
- **MCH** (mean corpuscular hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроците – ССГЭ)
- **MCHC** (mean corpuscular hemoglobin concentration, средняя корпускулярная концентрация гемоглобина, средняя концентрация гемоглобина в эритроците – СКГЭ)
- **ЦП** (цветовой показатель)

Клиническое значение эритроцитарных индексов

для чего необходим расчет параметров эритроцитарных индексов?

❖ Для классификации анемий

❖ Для дифференциальной диагностики анемий и диагностики

Эритроцитарные индексы

MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцитов (СЭО), средний корпускулярный объем:

- показатель, характеризующий объем (размер) эритроцита
- является более чувствительным показателем, чем визуальная оценка диаметра эритроцитов
- на практике должен учитываться в комплексе с показателем ширины распределения эритроцитов по объему (**RDW – red cell distribution width**)

MCV, фл =	гематокрит(%)·10
	число эритроцитов ($10^{12}/л$)

или

MCV, фл =	гематокрит(л/л) ·1000
	число эритроцитов ($10^{12}/л$)

RDW – red cell distribution width (ширина распределения эритроцитов по объему)

- отражает степень анизоцитоза, гетерогенность размера эритроцитов
- RDW, как показатель анизоцитоза эритроцитов (ПАЭ), рассчитывается гематологическим анализатором как коэффициент вариации MCV:

$$\text{RDW, \%} = \frac{\text{SD}}{\text{MCV}} \cdot 100 \%$$

- SD — стандартное среднеквадратическое отклонение объема эритроцитов от среднего значения; MCV – средний объем эритроцитов.
- У здоровых людей этот показатель варьирует в пределах 11,5 - 14,5%.

Эритроцитарные индексы

- **Показатель МСН** указывает на массу гемоглобина в среднем эритроците в долях грамма (пикограммах)

$$\text{МСН, пг} = \frac{\text{гемоглобин (г/л)}}{\text{число эритроцитов (10}^{12}\text{/л)}}$$

- **Цветовой показатель (ЦП)** - относительная величина, характеризующая среднее содержание гемоглобина в эритроците, как и показатель МСН
- В настоящее время на практике подсчет ЦП имеет ограниченное применение.

ЦП =	гемоглобин (г/л) · 3
	первые три цифры содержания эритроцитов

Эритроцитарные индексы

$$\text{МСНС, г/л} = \frac{\text{гемоглобин (г/л)} \cdot 100}{\text{гематокрит (\%)}}$$

или

$$\text{МСНС, г/л} = \frac{\text{гемоглобин (г/л)}}{\text{гематокрит (л/л)}}$$

- **индекс МСНС** показывает концентрацию гемоглобина в среднем эритроците, то есть соотношение содержания массы гемоглобина к объему клетки
- **индекс МСНС** отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином
- **индекс МСНС** является очень чувствительным тестом при нарушениях процессов гемоглобинообразования

Морфо-функциональная классификация анемий

- 1. По величине цветового показателя (ЦП) или среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН):**
 - гипохромные (ЦП<0,8; МСН<27 пг),
 - нормохромные (ЦП=0,81-1,05; МСН=27-35 пг),
 - гиперхромные (ЦП>1,05; МСН>35 пг).
- 2. По величине среднего диаметра эритроцитов (СДЭ) или среднего объема эритроцитов (МСV):**
 - микроцитарные (СДЭ<6,9 мкм³; МСV<80 фл),
 - нормоцитарные (СДЭ=7,0-7,8 мкм³; МСV =80-104 фл),
 - макроцитарные (СДЭ>7,8 мкм³; МСV>104 фл).
- 3. По регенераторной способности (функции) костного мозга:**
 - гипорегенераторные (число ретикулоцитов <4‰)
 - норморегенераторные (4-20‰)
 - гиперрегенераторные (>20‰).

Эпидемиология анемий у взрослого населения УР

(Е. Н. Никитин, 2001 г.)

n=1124 чел.

Женщин – 779

Мужчин – 345

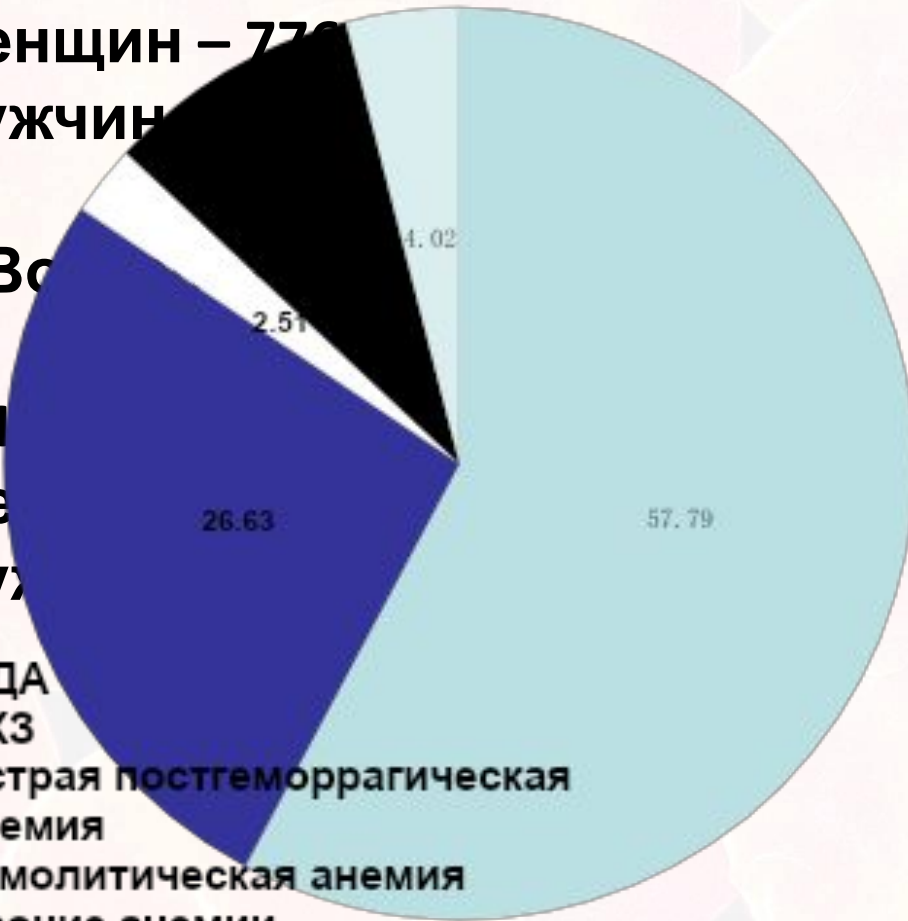
Всего

(41%)

Женщины

Мужчины

- ЖДА
- АХЗ
- Острая постгеморрагическая анемия
- Гемолитическая анемия
- Прочие анемии



Железодефицитная анемия (ЖДА)

□ **Полиэтиологический синдром**, характеризующийся **клинико-гематологическими** проявлениями нарушения процессов эритропоэза (синтеза гемоглобина), а также признаками развития **трофических (метаболических) изменений** в органах и тканях вследствие истощения общих запасов железа в организме

□ **ЖДА** - клинически манифестная форма недостаточности железа в организме человека. Ей предшествует этап латентного (скрытого) дефицита железа, при котором ещё отсутствует снижение гемоглобина в крови.



**Железодефицитная
анемия**

Группы риска по развитию железодефицитных состояний

- дети раннего и подросткового возраста;
- женщины детородного возраста, особенно в периоде беременности и лактации;
- лица, страдающие некоторыми острыми и хроническими заболеваниями;
- люди пожилого и старческого возраста;
- кадровые доноры;
- спортсмены;
- лица, злоупотребляющие алкоголем;
- вегетарианцы и лица с низким уровнем материального дохода.

Леонардо да Винчи
«Мадонна Литта»
1490-1491



Эпидемиология ЖДА

❖ Самое распространенное заболевание системы крови, которое приобрело характер неинфекционной пандемии¹

❖ ЖДА выявляются у 1,8 млрд жителей планеты¹

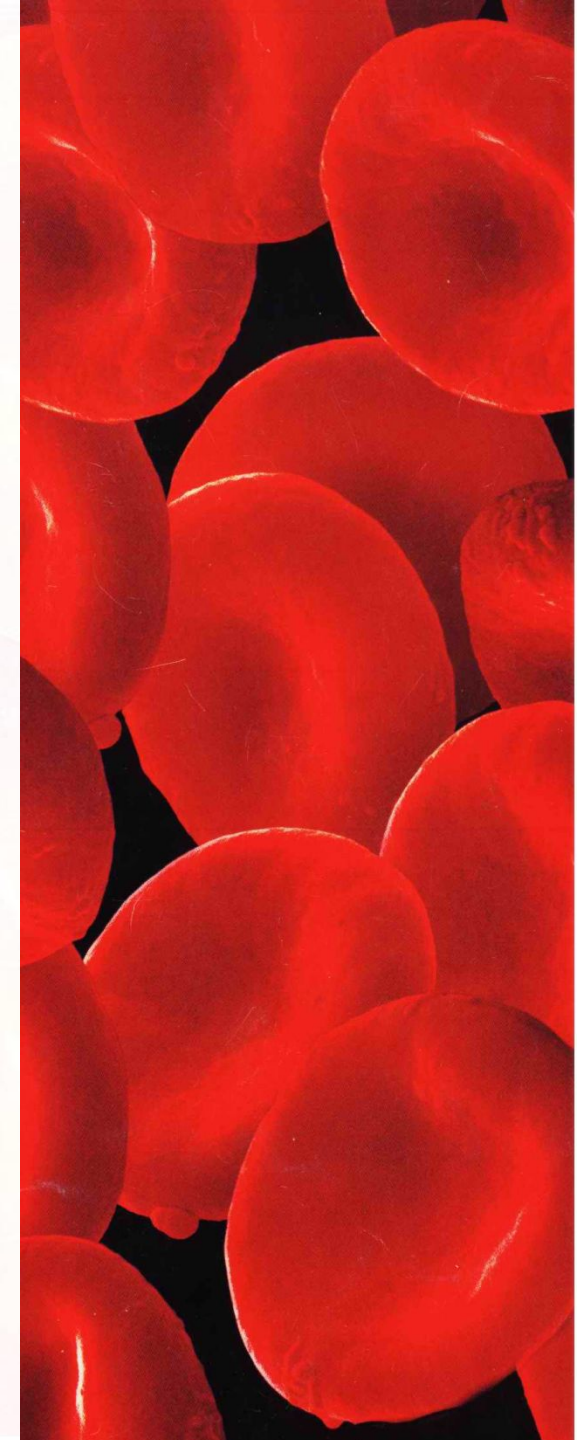
❖ В России с 143,7 млн населением около 43,1 млн чел. страдают ЖДА^{2,3}

1. WHO Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention and Control: A guide for programme managers, 2001

2. Population statistics in Russian federation, RosStat, 2014.

http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#

3. WHO Health statistics 2015, data for Russian Federation



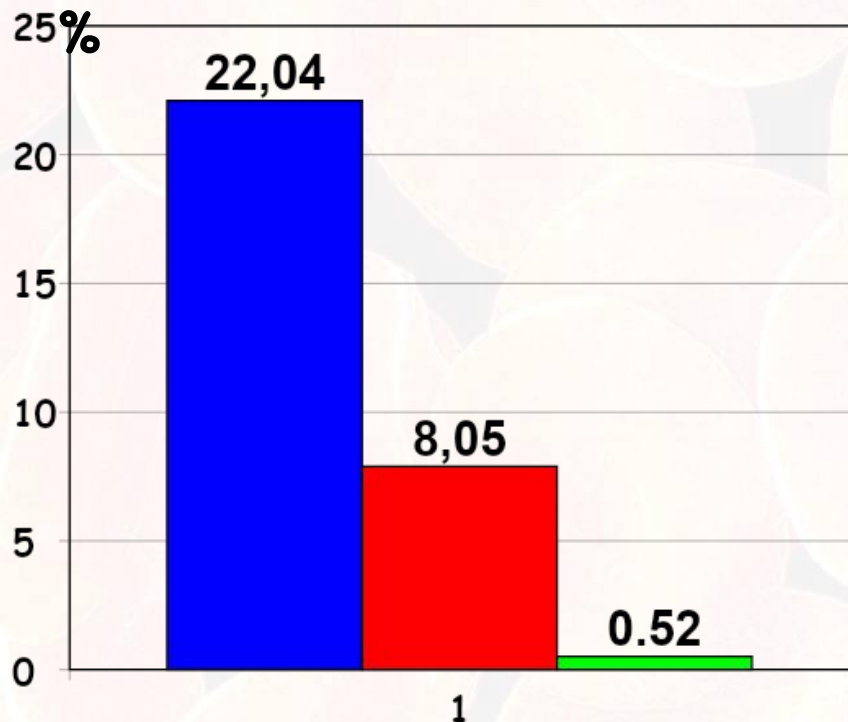
Распространенность ЖДА

Частота **ЖДА** в различных регионах России колеблется в очень широких пределах:

- у детей разных возрастных групп - 8,2-73,3%,
 - у небеременных женщин - 7,3-43,7%,
 - у беременных женщин - 15-80%,
 - у мужчин - 0,6-29,7%,
 - у родильниц - 20-40%.

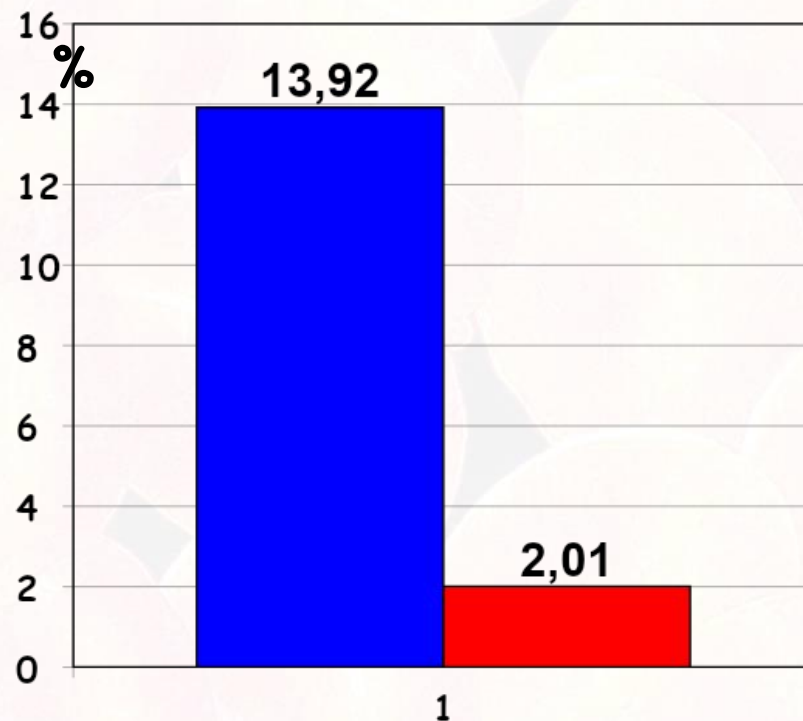
Распространенность латентного дефицита железа (без анемии) **в 1,5-2 раза** чаще заболеваемости малокровием.

Частота анемий у взрослого населения (собственные данные, 2001г.)



- Женщины, Hb < 120 г/л
- Мужчины, Hb < 130 г/л
- Оба пола (данные МЗ России)

Распространенность ЖДА среди взрослого населения УР (собственные данные, 2001 г.)

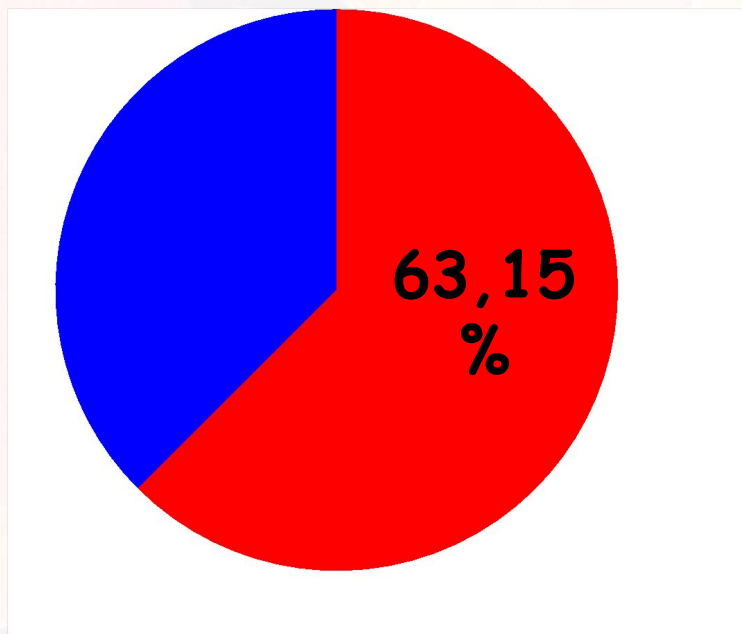


- Женщины
- Мужчины

Доля железодефицитного малокровия в структуре анемий у взрослого населения

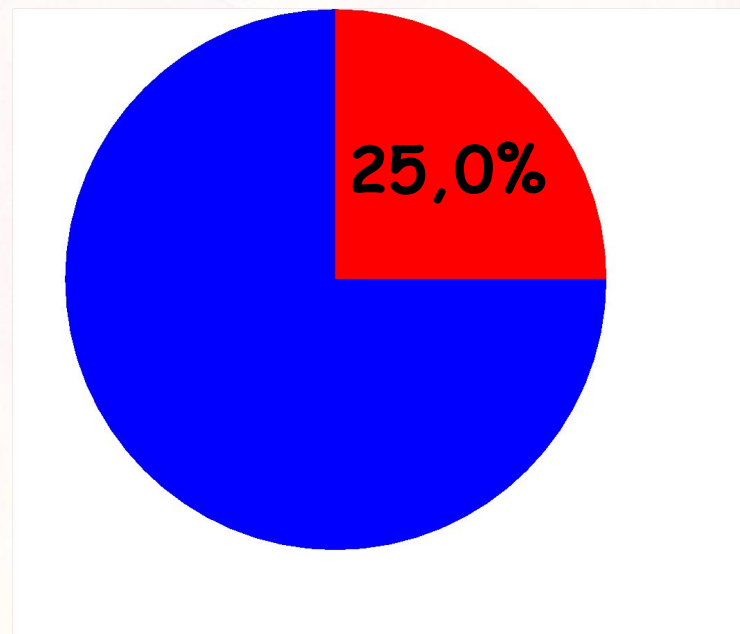
(собственные данные, 2000 г.)

женщины



СФ < 12 мкг/л, Нб < 120 г/л

мужчины



СФ < 12 мкг/л, Нб < 130 г/л

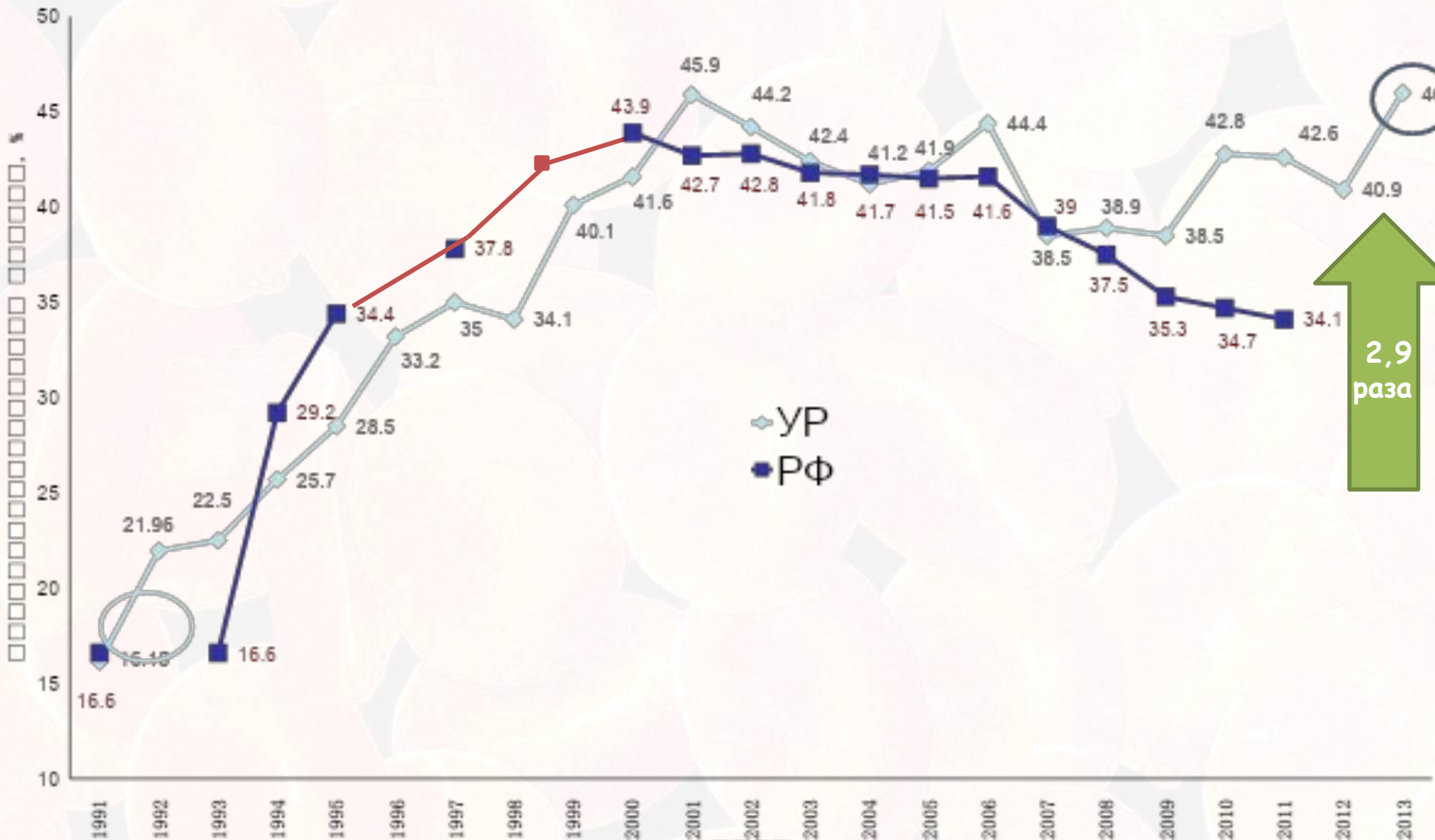
Распространенность ЖДА у беременных женщин

- По данным статистики Минздрава России, за 1985 – 2000 г.г. частота анемии у беременных женщин повысилась более чем в 8 раз – с 5,4% до 43,9%, что является свидетельством социального неблагополучия и отражением изменений в структуре питания за этот период времени
(И. П. Каткова. Народонаселение. – 2002. – №4. – с. 27-42)
- Беременность у женщин г. Ижевска Удмуртской Республики сопровождается независимо от срока беременности высокой частотой анемии – 68,03%, причем у 40,0% из них – **ЖДА**

I триместр – 18,78 % (19,57% – ЖДА)
II триместр – 40,14 % (35,16% – ЖДА)
III триместр – 43,29 % (61,9% – ЖДА)

(Е.Н.Никитин, 2008 г.)

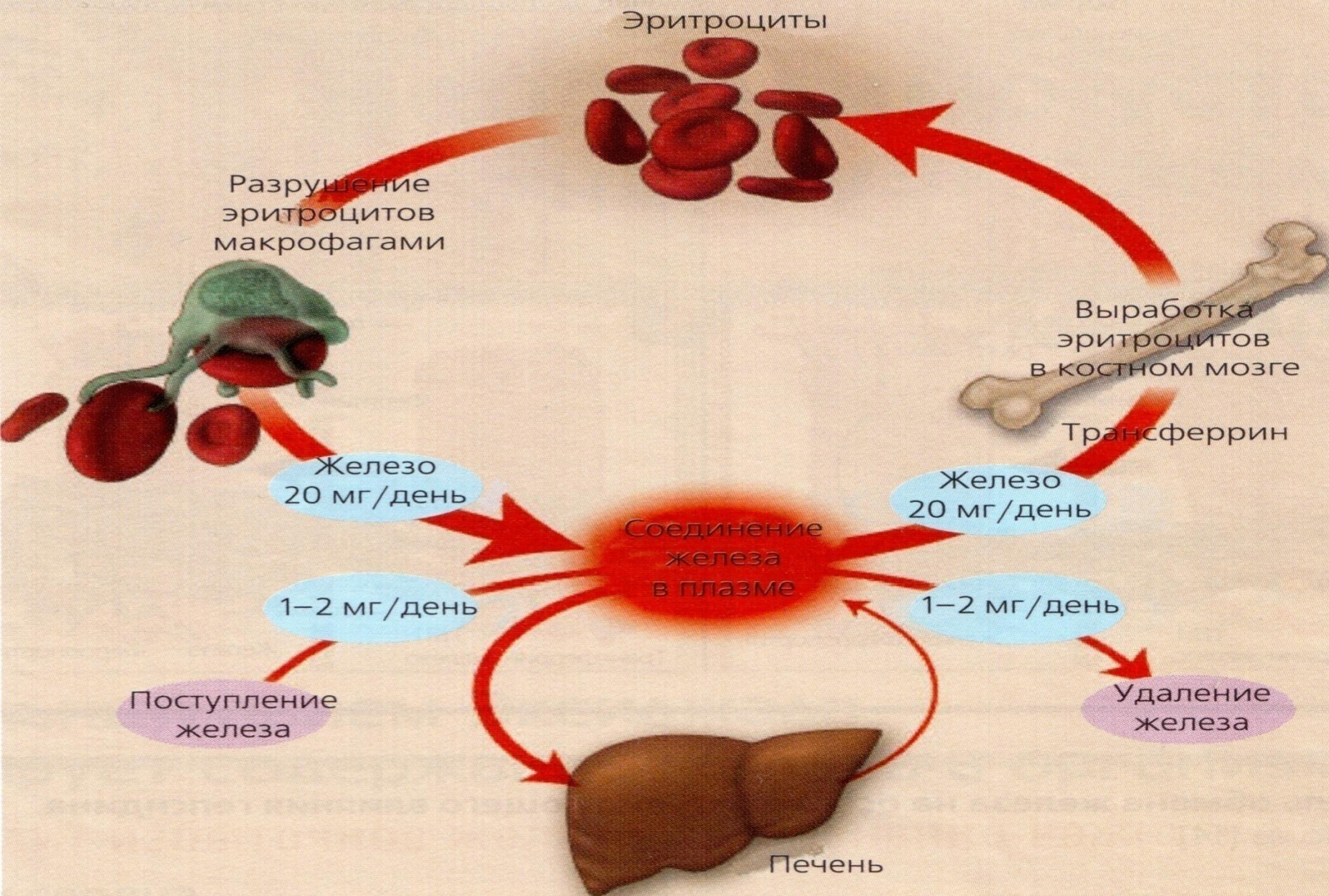
Динамика распространенности анемий среди беременных женщин в России и Удмуртской Республике (в % к числу закончивших беременность)



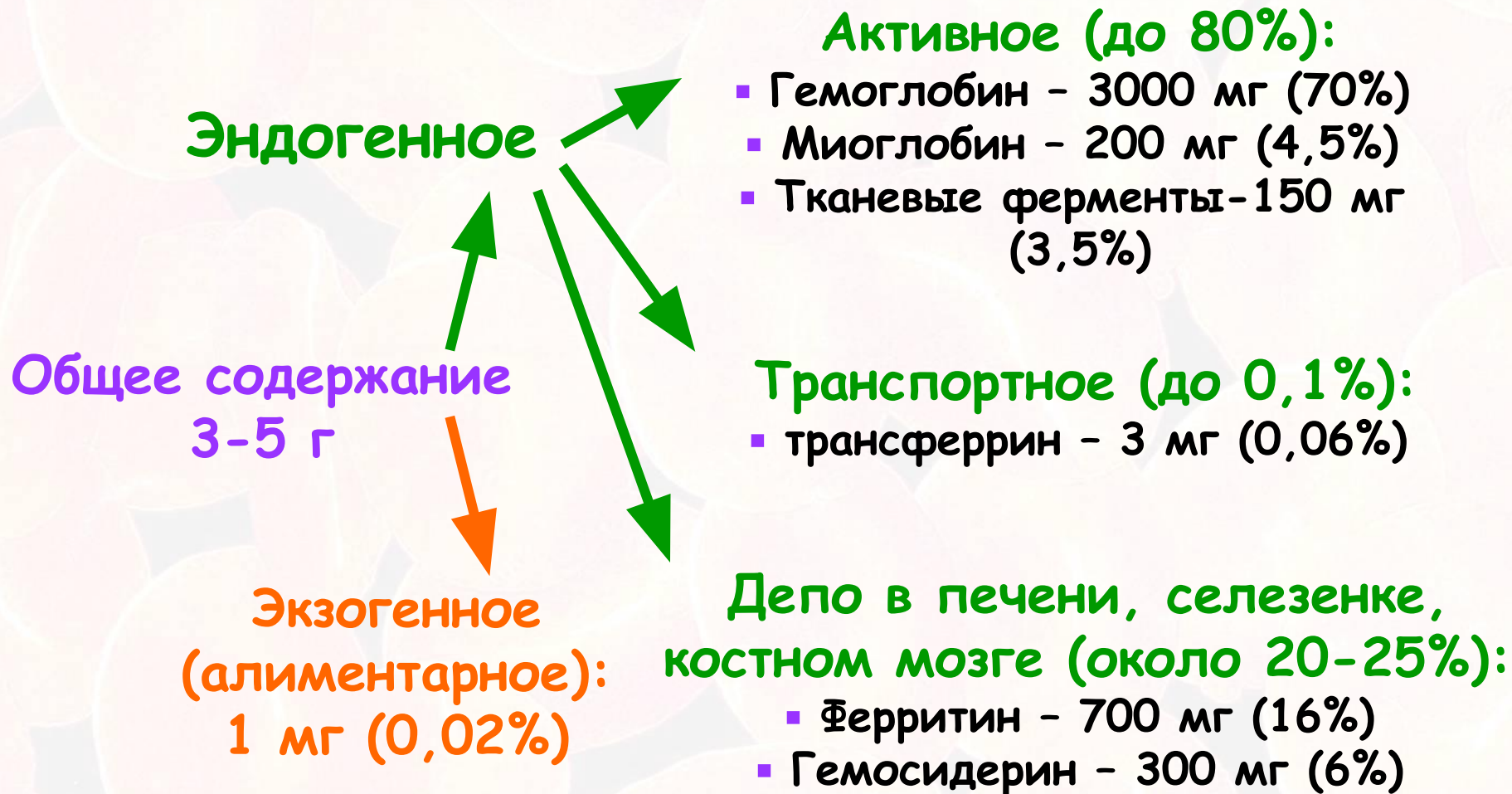
2,9
раза

1991 2013 184 % (2,9)

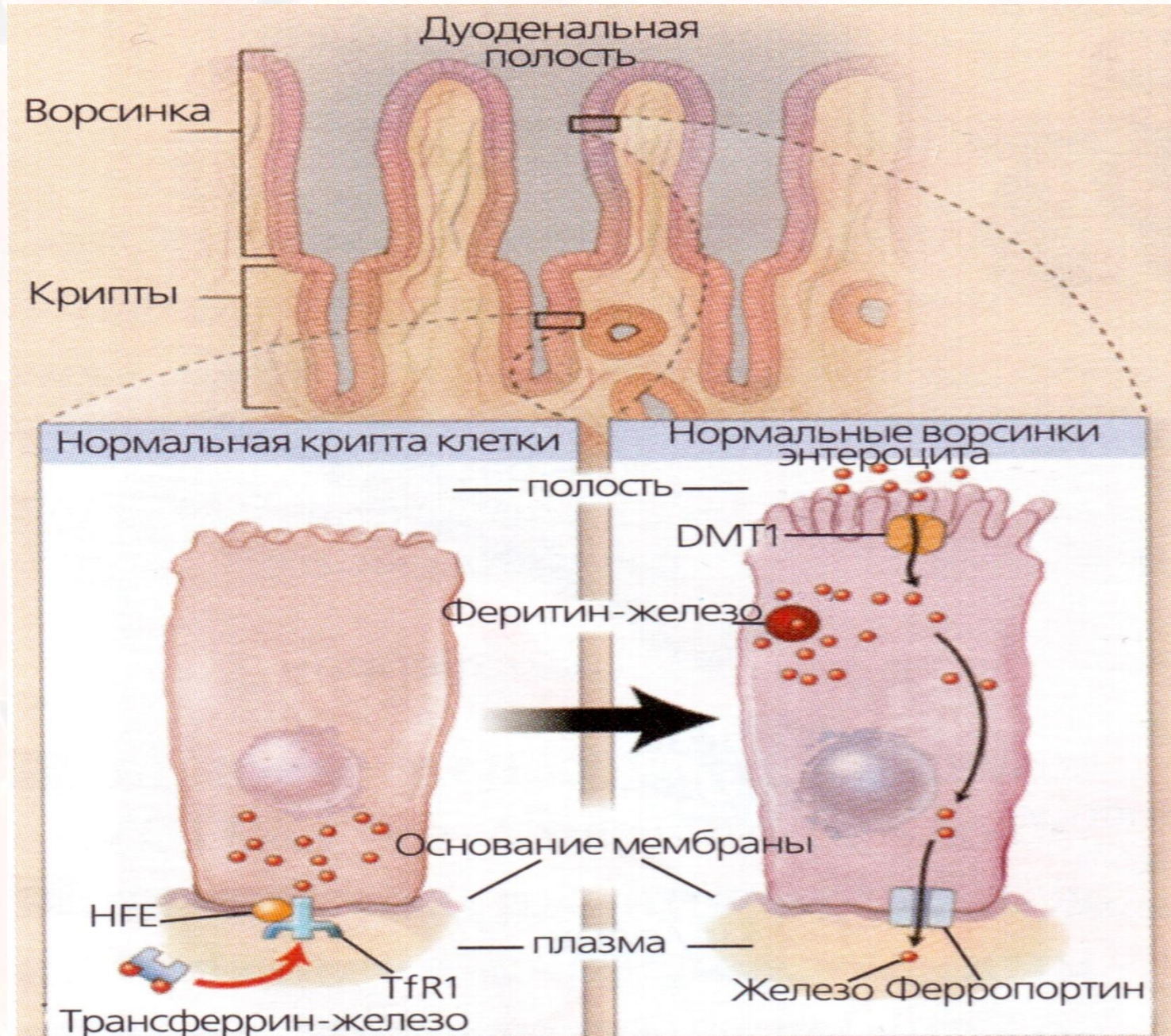
Обмен железа в организме человека в норме



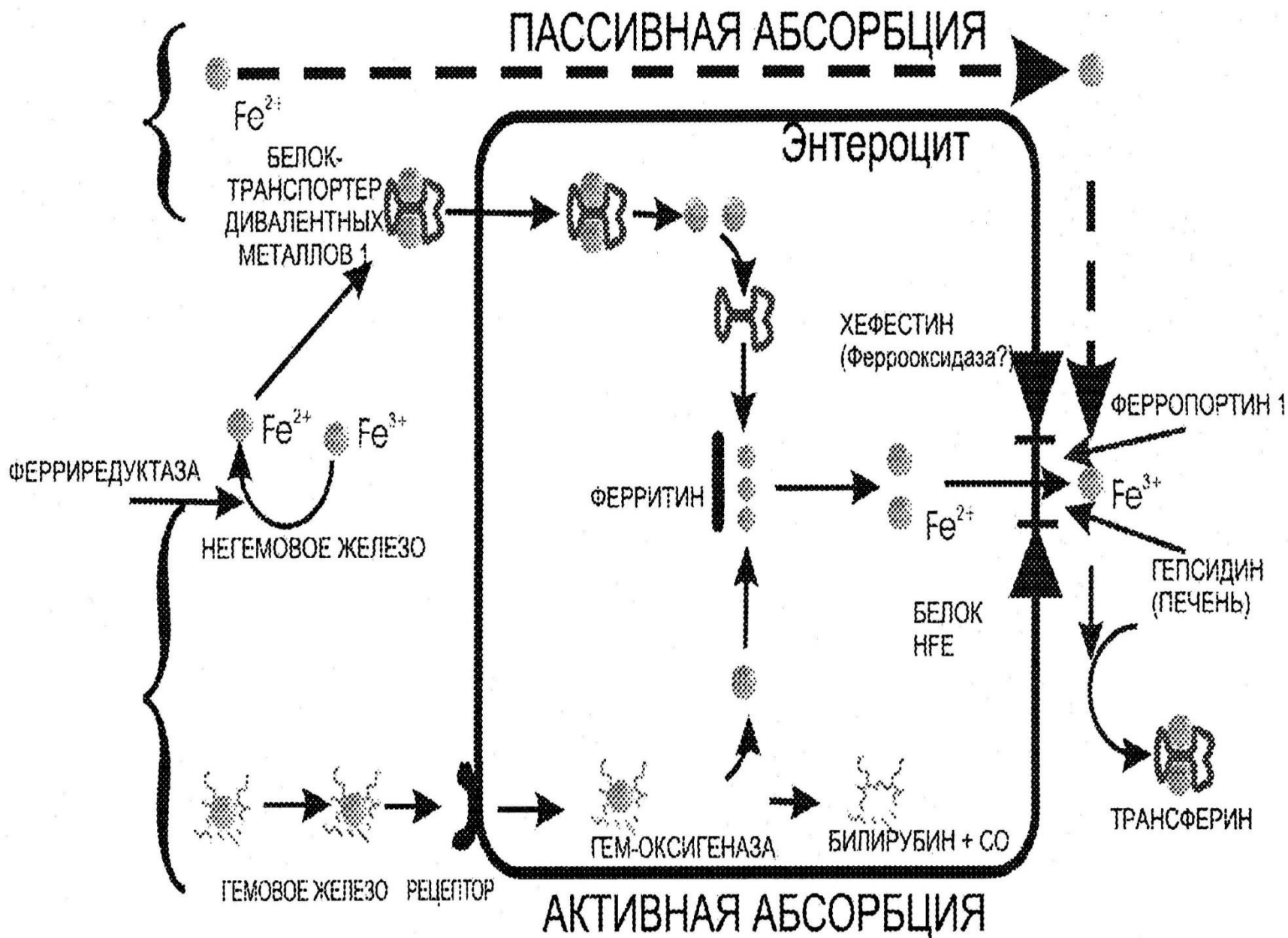
Содержание и распределение железа в организме



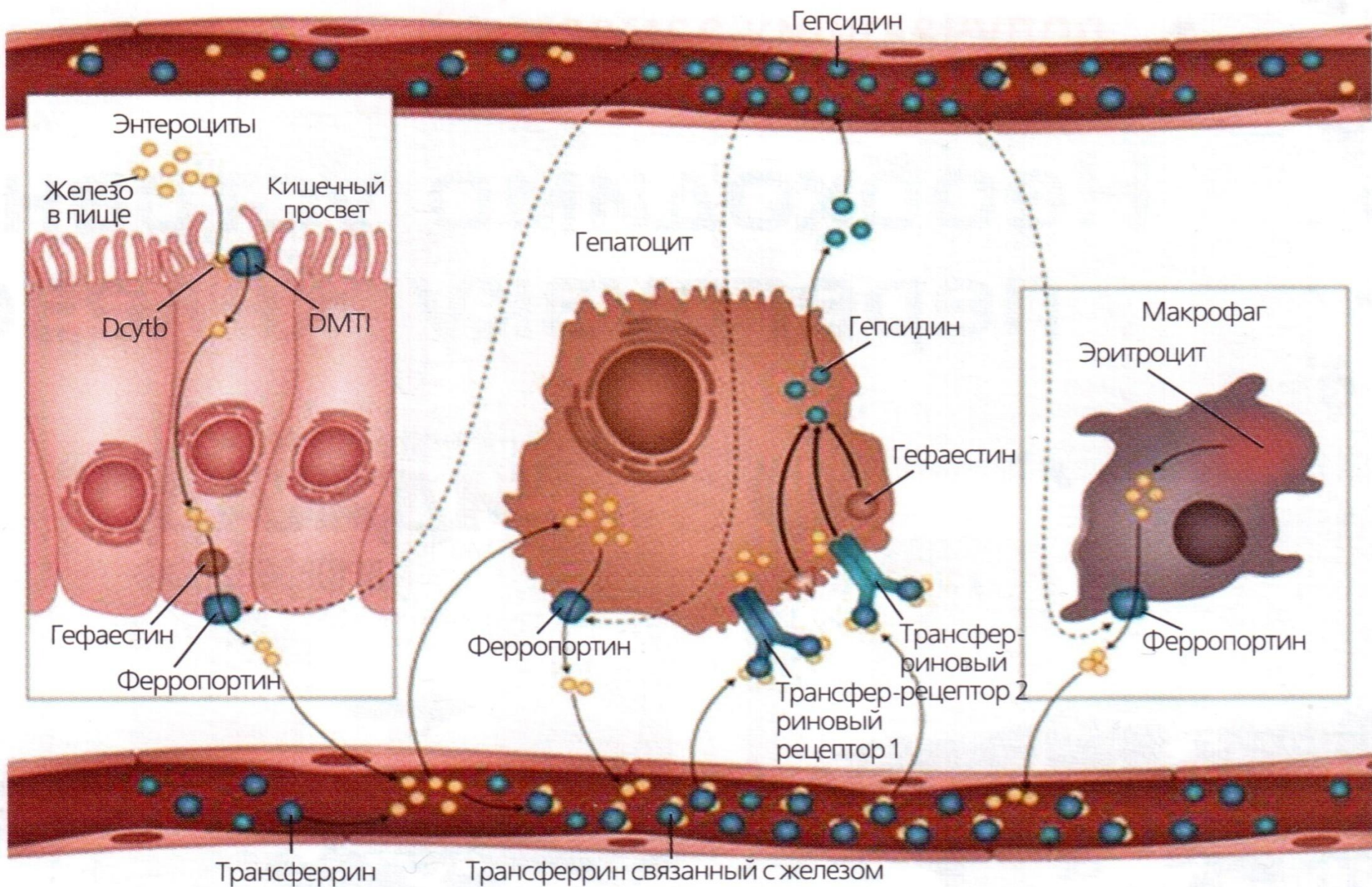
Крипт-модель обмена железа в организме человека



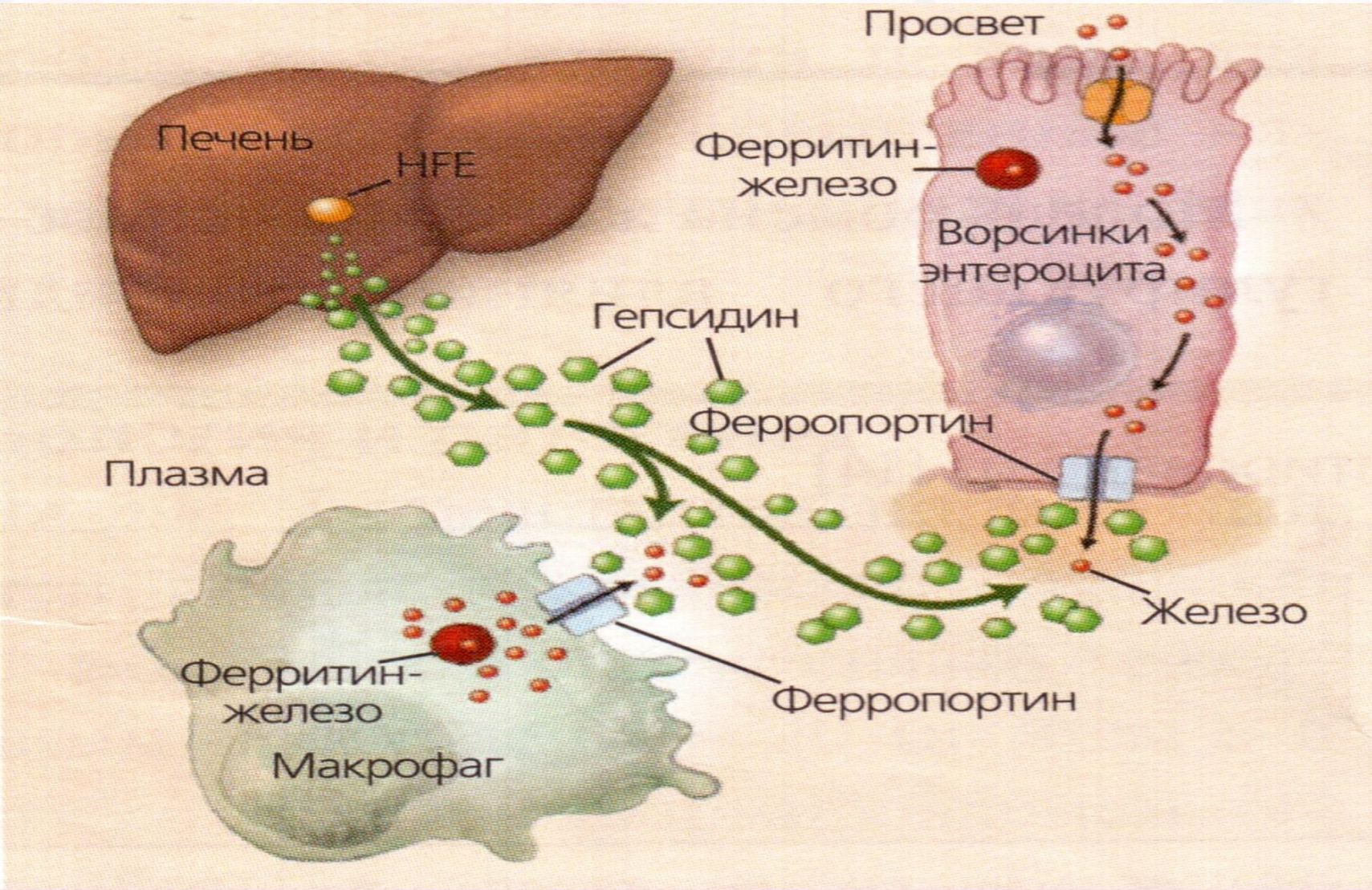
Всасывание гемового (Fe^{2+}) и негемового железа (Fe^{3+})



Ключевые белки при обмене железа



Модель обмена железа на основе регулирующего влияния гепсидина



Эритропоэз (схема)

CD 34

Эритрон

Пул стволовых
кроветворных клеток

Эритроидные коммитированные
предшественники
БОЕ-э КОЕ-э

Центральное звено

Периферическое
звено

Дифференцировка

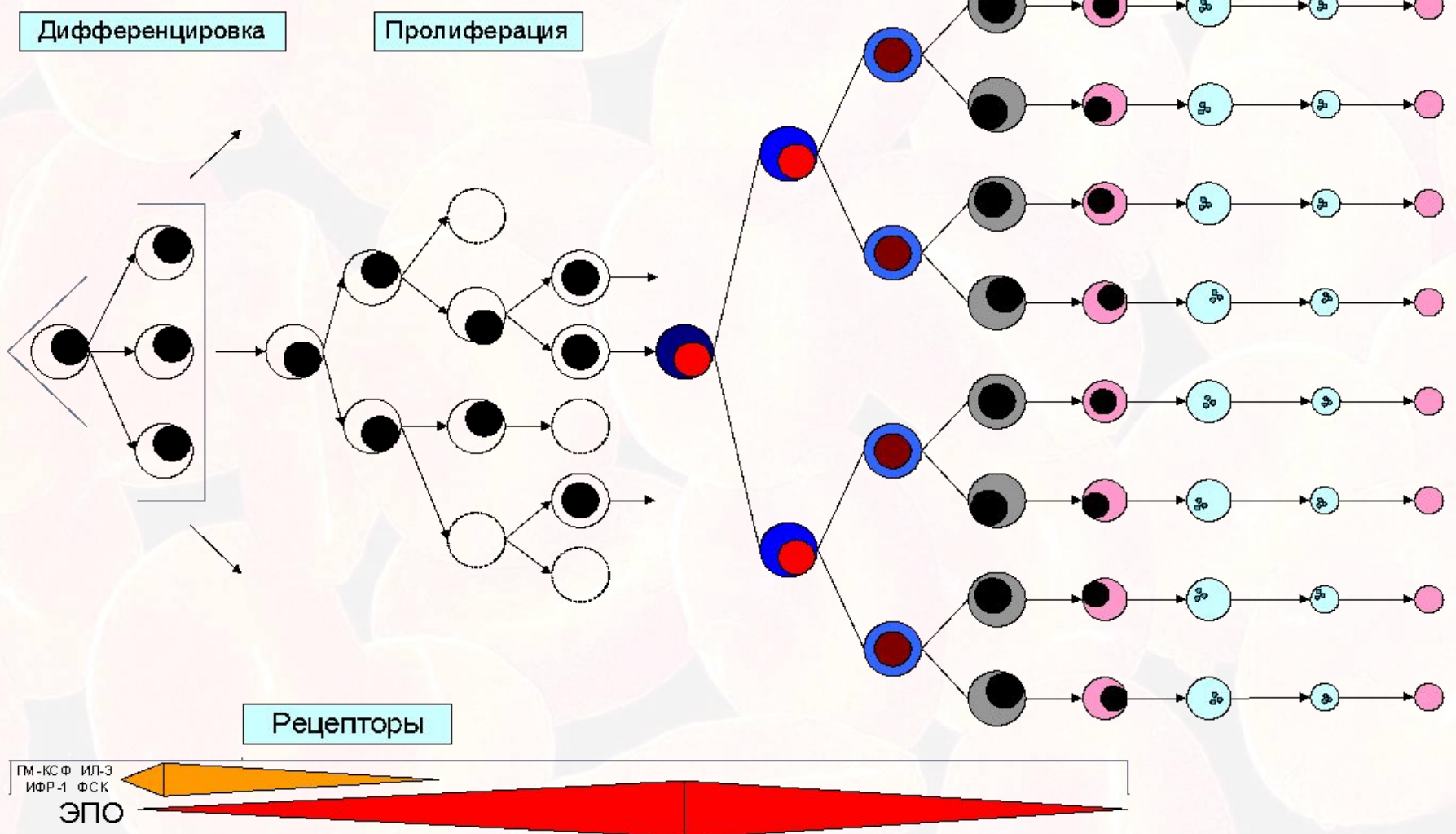
Пролиферация

Созревание

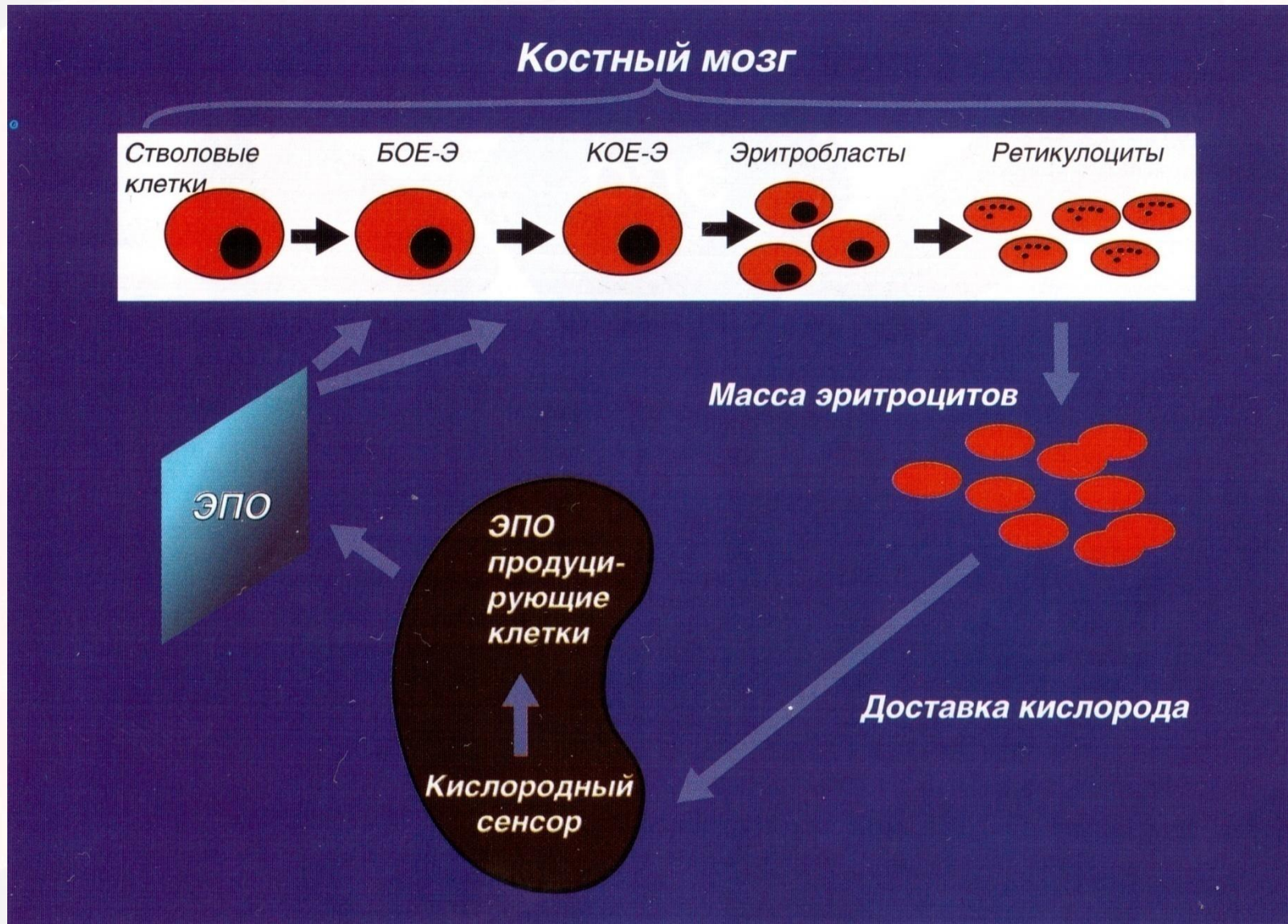
Рецепторы

ГМ-КСФ ИЛ-3
ИФР-1 ФСК

ЭПО



Эндокринное действие ЭПО



Основные причины развития железодефицитных анемий

- ❑ Хронические кровопотери различной локализации
- ❑ Нарушение всасывания в кишечнике железа, поступающего с пищей
- ❑ Повышенная потребность в железе
- ❑ Алиментарная недостаточность железа
- ❑ Нарушение транспорта железа

Причины развития ЖДА

хронические кровопотери

- маточные
- желудочно-кишечные
- носовые
- десневые
- кровопотери в замкнутые полости
- почечные (микро-, макрогематурии)
- донорство кадровое
- ятрогенные (частые заборы крови для исследований, кровопускания, гемодиализ)

Маточные кровопотери

Основная причина ЖДА у женщин фертильного возраста

- меноррагии, полименорея различного генеза (тромбоцитопении, тромбоцитопатии и др.)
- дисфункциональные маточные кровотечения
- фибромиома матки
- эндометриоз
- злокачественные опухоли (рак) матки
- наличие внутриматочных контрацептивов

Хронические желудочно-кишечные кровопотери

- наиболее частая причина ЖДА у мужчин и женщин в менопаузе
- могут развиваться на всем протяжении желудочно-кишечного тракта при самых различных заболеваниях:
 - эрозивный гастродуоденит
 - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
 - дивертикулез, дивертикулиты кишечника (дивертикул Меккеля)
 - кровоточащий геморрой
 - десневые кровотечения
 - эрозивный эзофагит (ГЭРБ)
 - варикозно расширенные вены пищевода и кардиального отдела желудка (портальная гипертензия)
 - терминальный илеит (болезнь Крона)
 - неспецифический язвенный колит
 - длительный прием НПВС (НПВС-энтеропатия)
 - глистные инвазии
 - опухоли

Нарушение всасывания железа

- энтериты с развитием синдрома недостаточности всасывания, целиакия (глютеновая энтеропатия);
- обширные резекции тонкой кишки по поводу различных заболеваний (непроходимость, опухоли и др.);
- резекция желудка по Бильрот II (с исключением из пищеварения двенадцатиперстной кишки);
- мутация в гене *TMPRSS6*, кодирующей матриптазу-2 со сниженной её функцией, приводит к избыточно высокому синтезу гепцидина и, как следствие, к формированию железорезистентной ЖДА (IRIDA).




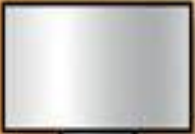








Патогенез дефицита железа

$$\frac{\text{ПОТРЕБНОСТЬ в Fe}}{\text{ПОТЕРИ Fe}} > \text{ПОСТУПЛЕНИЕ Fe С ПИЩЕЙ} = \text{ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА}$$

Стадии дефицита железа

1. Прелатентный дефицит железа (дефицит резервного фонда железа);
2. Латентный дефицит железа (дефицит резервного, тканевого и транспортного фондов железа);
3. Железодефицитная анемия (дефицит резервного, тканевого, транспортного и гемоглобинового фондов железа).

Характеристика стадий дефицита железа

	Норма	Сниженные запасы железа	Железо-дефицитный эритропоэз	Железо-дефицитная анемия
Депозиты железа				
Транспортное железо				
Эритроцитное железо				
Депозиты костного мозга	2 - 3 +	0 следы	0	0
ЖСС трансферрина ($\mu\text{mol/l}$)	50 - 65	65	> 70	> 75
Ферритин сыворотки ($\mu\text{g/l}$)	100 ± 60	< 20	10	< 10
Железо сыворотки ($\mu\text{mol/l}$)	20 ± 10	< 20	< 11	< 7
Насыщение трансферрина (%)	35 ± 15	< 30	< 15	< 10
Протопорфирин эритрона ($\mu\text{mol/l}$)	0,28 - 0,9	0,28 - 0,9	> 1,50	> 3,0
Эритроциты	Норма	Норма	Норма	Микроцитарные Гипохромные

Диагностика железодефицитной анемии (1)

Общеанемический синдром, связанный с гемической гипоксией:

- ❑ слабость, утомляемость, сонливость
- ❑ головокружение, головные боли, шум в ушах, сердцебиение, одышка
- ❑ бледность кожи и слизистых оболочек
- ❑ систолический шум над областью сердца, артериальная гипотония.



Диагностика ЖДА (2)

Сидеропенический синдром:

Сухость и шелушение кожи

Ломкость, поперечная исчерченность ногтей, планто-, койлонихии

Ломкость и повышенное выпадение волос

Ангулярный стоматит, хейлит, атрофический глоссит

Беспричинный субфебрилитет

Мышечная слабость, утомляемость,

Снижение умственной работоспособности, забывчивость, депрессия, беспокойство, трудность в подборе слов, психологическая лабильность

Нарушение вкуса и обоняния (рiса chlorotica) - непреодолимое желание употреблять в пищу несъедобные продукты-мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, крупы, тесто, сырой мясной фарш, нравится запах ацетона, лака, красок, бензина, извести и т.д.

Сидеропеническая дисфагия, обусловленная атрофией слизистой, слабостью мышц пищевода (синдром Плюммера - Вильсона)

Атрофический гастродуоденит, миокардиодистрофия



Диагностика ЖДА : гематологический синдром

ЖДА – анемия гипохромно-микроцитарная

- **Снижение концентрации гемоглобина: мужчины - < 130 г/л** (норма 130-165 г/л), **женщины небеременные - < 120 г/л** (норма 120-150 г/л);
 - ◆ легкая степень тяжести – снижение от нормы до 110 г/л
 - ◆ средняя степень тяжести – от 109 до 80 г/л
 - ◆ тяжелая – 79 г/л и ниже

- **Снижение концентрации гемоглобина: женщины беременные - < 110 г/л**
 - ◆ легкая степень тяжести – от 109 до 100 г/л
 - ◆ средняя степень тяжести – от 99 до 70 г/л
 - ◆ тяжелая – 69 г/л и ниже

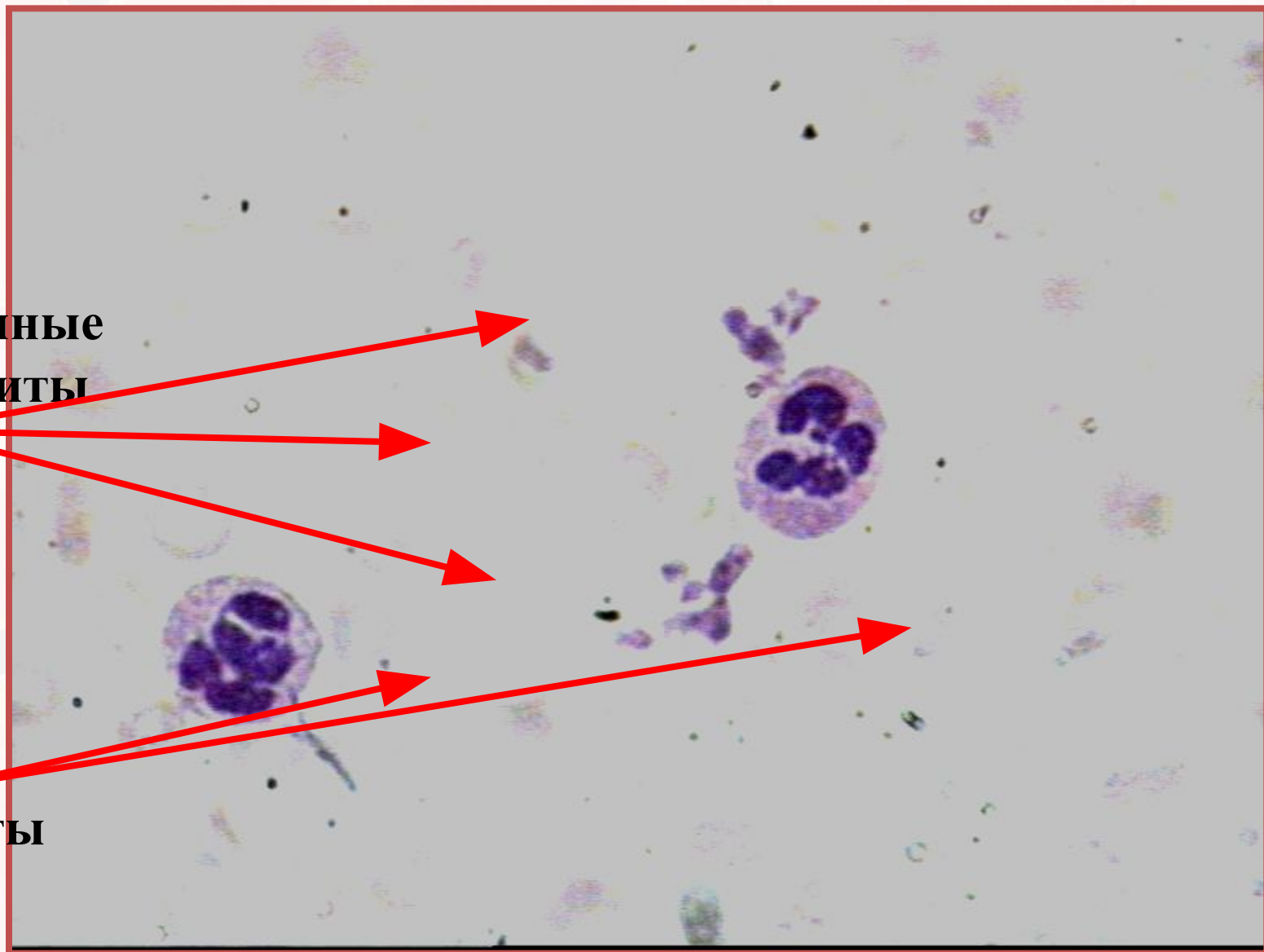
- **Снижение количества эритроцитов < $4,0 \times 10^{12}/л$** (норма у мужчин - $4,5-5,5 \times 10^{12}/л$, у женщин - $4,0-5,0 \times 10^{12}/л$).

Диагностика железодефицитной анемии: гематологический синдром

Нарушение биосинтеза гемоглобина в эритроцитах характеризуется:

- ❖ Снижением среднего содержания гемоглобина в эритроците (**ССГЭ или МСН**) < 27 пг (норма 27-35 пг) или снижением величины **ЦП** $< 0,8$ (норма 0,81-1,05);
- ❖ Снижением средней концентрации гемоглобина в эритроците (**СКГЭ или МСНС**) < 310 г/л (норма 329-345 г/л);
- ❖ Уменьшением среднего объема эритроцитов (**СЭО или МСV**) < 80 фл (норма 80-104 фл);
- ❖ Количество ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в норме; СОЭ умеренно ускорена;
- ❖ В мазке крови – гипохромия, микроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов.

Картина мазка крови у больных ЖДА



**гипохромные
эритроциты**

микроциты

Диагностика железодефицитной анемии

Нарушение обмена железа:

- ❖ Снижение концентрации железа в сыворотке крови (СЖ) < 11 мкм/л (норма 12-26 мкм/л);
- ❖ Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) > 71 мкм/л (норма 42,3-64,7 мкм/л);
- ❖ Повышение латентной железосвязывающей способности сыворотки крови (ЛЖСС) > 60 мкм/л (норма 22,2-45,6 мкм/л);
- ❖ Снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) $< 16\%$ (норма 20,1-49,4%);
- ❖ Снижение концентрации ферритина в сыворотке крови (СФ) < 12 мкг/л.

Показатели обмена железа при истинной ЖДА и ЖДА перераспределительного генеза (анемии хронических болезней -АХБ)

Показатели	Норма	ЖДА истинная	ЖДА перераспределительная
Железо сыворотки крови, мкМ/л	12,0-26,0	<11,0 (5,58) ↓	(7,02) ↓
ОЖСС, мкМ/л	42,3-64,7	>71,0 (78,16) ↑	(45,5) N ↓
НЖСС, мкМ/л	22,2-45,6	>60,0 (72,31) ↑	(35,08) N ↓
КНТ, %	20,1-49,4	<16,0 (7,59) ↓	(15,47) ↓
Ферритин сыворотки крови, мкг/л	Жен. 17,0-120,0 Муж. 33,0-265,0	<12,0 (9,88) ↓	(118,62) ↑ N
Гепцидин сыворотки крови, нг/мл	0,6-3,2 нг/мл (1,9±0,65)	0,5-1,1 (0,8±0,15) ↓	1,89-19,05 (10,47±4,29) ↑

Примечание: в скобках средние величины показателей

Е.Н.Никитин, 2014 г.

Классификация ЖДА (1)

(адапт. П.М. Альперин, Ю.Г. Митерев, 1983; ВОЗ,2011)

I. Формы ЖДА

- Хроническая постгеморрагическая ЖДА (мено-, метроррагии и др. кровотечения)
- Нутритивная (алиментарная) ЖДА
- ЖДА при повышенном расходе железа:
 - беременность и лактация
 - период роста и созревания
- ЖДА при недостаточном исходном уровне железа
- ЖДА при резорбционной недостаточности железа:
 - постгастрорезекционная и агастральная ЖДА
 - анэнтеральная и энтерогенная ЖДА
- ЖДА при перераспределительном дефиците железа:
 - инфекционные и воспалительные процессы
 - бластоматозные заболевания

Классификация ЖДА (2)

(адапт. П.М. Альперин, Ю.Г. Митерев, 1983; ВОЗ, 2011)

II. Стадии ЖДА

- Дефицит железа (латентная ЖДА)
- Железодефицитная анемия (ЖДА)

Снижение концентрации гемоглобина:

- ◆ мужчины - < 130 г/л,
- ◆ женщины небеременные - < 120 г/л
- ◆ женщины беременные - < 110 г/л

III. Степень тяжести хронической ЖДА

- мужчины и женщины небеременные:**
 - ◆ легкая степень тяжести - снижение от нормы до 110 г/л
 - ◆ средняя степень тяжести - от 109 до 80 г/л
 - ◆ тяжелая - 79 г/л и ниже
- женщины беременные:**
 - ◆ легкая степень тяжести - от 109 до 100 г/л
 - ◆ средняя степень тяжести - от 99 до 70 г/л
 - ◆ тяжелая - 69 г/л и ниже

Профилактика ЖДА

Первичная:

- 1) **Фортификация** – при распространенности ЖДА в стране или в регионе более 40%. Фортификация – обогащение железом наиболее употребляемых населением продуктов (хлеб, макаронные изделия)
- 2) **Саплементация** – профилактика железосодержащими препаратами в группах риска развития ЖДА (например, у беременных женщин)
- 3) **Рациональное питание** – сбалансированная диета, богатая железом и белками

Вторичная:

- 1) Противорецидивное лечение ЖДА малыми дозами (30-60 мг/сут) препаратов железа (например, у женщин с полименореей; беременным женщинам)
- 2) Выявление и лечение заболеваний, вызывающих развитие ЖДА

Лечение железодефицитных анемий

Задачи:



- ❑ Устранение (по возможности) причин анемии, в первую очередь кровотечений
- ❑ Восстановление состава периферической крови (купирование анемии)
- ❑ Восполнение запасов железа в организме (терапия «насыщения»)
- ❑ Коррекция тканевых трофических нарушений
- ❑ Поддерживающая (противорецидивная) терапия

Методы лечения ЖДА

- Гемостатическая терапия
- Диета (мясо, мясные продукты)
- Препараты железа (пероральные и парентеральные)
- Гемотрансфузии (эритроцитсодержащие компоненты крови)

ОСТАНОВКА КРОВОТЕЧЕНИЯ.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА ТРАНЕКСАМ.

• АМПУЛЫ

• **ТРАНЕКСАМ 10 - 15 мг/кг** каждые 6 - 8 часов

• Максимальная суточная доза - **4 г**

• ТАБЛЕТКИ

• **ТРАНЕКСАМ** **250 - 500 - 1000**
МГ

• 3 раза в сутки

• 3-5 дней до полной остановки кровотечения

• Средняя суточная доза - **3 г**

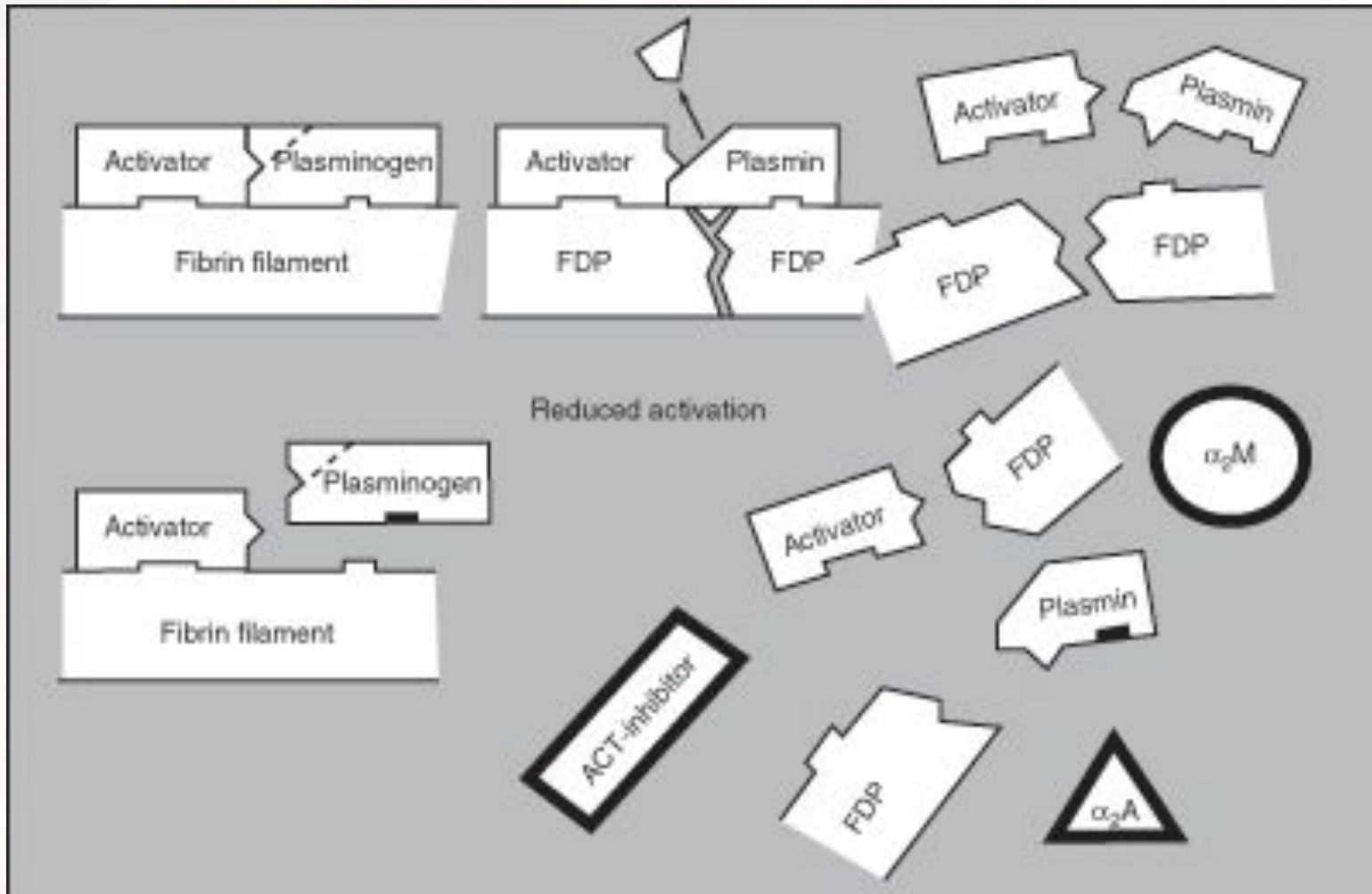
Рекомендации по введению препарата:

Транексам 10-15 мг/кг разводят в 200 мл 0,9%

раствора натрия хлорида, вводят в/в

капельно в течение 15-20 минут.

Принцип действия Транексама



- **ТРАНЕКСАМ** ингибирует действие активатора плазминогена и пламина, которые обладают фибринолитической активностью



Лечение железодефицитных анемий

Режим: амбулаторный.

Показания к госпитализации - тяжелые и неясные случаи анемии.

Диета: разнообразное сбалансированное питание с включением в рацион продуктов, богатых белками, железом, другими биоэлементами и витаминами (мясо и мясные продукты, особенно из говядины, рыба, овощи, фрукты).

Диетические мероприятия самостоятельно не могут устранить ЖДА в связи с лимитированным усвоением железа из пищи (2-2,5 мг/сут), но являются важным и обязательным вспомогательным компонентом успешного лечения малокровия.



Лечение железодефицитных анемий

Патогенетическая терапия:

- «золотой стандарт» - лечение пероральными препаратами железа (100-200 мг элементарного железа в сутки).

Для лучшего всасывания железо назначают до еды с одновременным приемом аскорбиновой кислоты (0,1-0,3г в сутки).

- Препараты железа в терапевтической дозе принимают до восстановления уровня гемоглобина (120г/л и более).
- В последующем лечение ферропрепаратами продолжается еще 1-3 месяца до восполнения запасов железа (до нормализации концентрации сывороточного ферритина), при этом суточная доза препарата уменьшается в 2-3 раза (50-100 мг элементарного железа).
- Поддерживающее (противорецидивное) лечение при необходимости осуществляется малыми дозами железа (30-60 мг в сутки) по 7-10 дней ежемесячно



Лечение железодефицитных анемий



Наиболее популярны на практике препараты перорального железа

Некоторые современные препараты двухвалентного железа и их состав

Препарат	Содержащая соль железа		Кол-во Fe ⁺⁺ (мг)	Дополнительные компоненты	Суточная доза
	Соль железа	Кол-во (мг)			
Актиферрин (капсулы)	Сульфат железа	113,85 в 1 капсул.	34,5 в 1 капсул.	Серин - 129 мг	2-3 капсул.
Актиферрин композитум (капсулы)	Сульфат железа	113,85 в 1 капсул.	34,5 в 1 капсул.	Фолиевая кислота - 0,5 мг, цианокобаламин - 0,3 мг, серин - 129 мг	1-2 капсул.
Тардиферон (таблетки)	Сульфат железа	256 мг в 1 таб.	80 мг в 1 таб.	Аскорбиновая кислота 30 мг, мукопротеаза - 80 мг	1-2 таб.
Ферроплекс (драже)	Сульфат железа	50,0 в 1 др.	10,0 в 1 др.	Аскорбиновая кислота 30 мг	8-10 др.

Некоторые современные препараты двухвалентного железа и их состав

Препарат	Содержащаяся соль железа		Кол-во Fe ⁺⁺ (мг)	Дополнительные компоненты	Суточная доза
	Соль железа	Кол-во (мг)			
Гемофер (капли) / Гемофер пролонгатум (драже)	Сульфат железа	157,0 в 1 мл / 325,0 в 1 драже	45,0 в 1 мл / 105 мг в 1 драже	нет	4-6 мг/кг
Хеферол (капсулы)	Фумарат железа	350,0 в 1 капс.	100,0 в 1 капс	нет	1-2 капс.
Гино - тардиферон (таблетки)	Сульфат железа	256,0 в 1 табл.	80,0 в 1 табл.	Аскорбиновая кислота 30 мг, фолиевая кислота 0,35 мг, мукопротеаза 80 мг	1-2 табл.

Некоторые современные препараты двухвалентного железа и их состав

Препарат	Содержащаяся соль железа		Кол-во Fe ⁺⁺ (мг)	Дополнительные компоненты	Суточная доза
	Соль железа	Кол-во (мг)			
Ировит (капсулы)	Фумарат железа	150,0 в 1 капс.	30,0 в 1 капс.	Аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, цианокобаламин, серин	1-2 капс.
Ферретаб композитум (капсулы)	Фумарат железа	154,0 в 1 капс.	50,0 в 1 табл.	Фолиевая кислота 0,5 мг	1-3 капс.
Сорбифер - дурулес (таблетки)	Сульфат железа	320,0 в 1 табл.	100,0 в 1 табл.	Аскорбиновая кислота 60 мг, проницаемый матрикс	1-2 табл.

Некоторые современные препараты двухвалентного железа и их состав

Препарат	Содержащаяся соль железа		Кол-во Fe ⁺⁺ (мг)	Дополнительные компоненты	Суточная доза
	Соль железа	Кол-во (мг)			
Ировит (капсулы)	Фумарат железа	150,0 в 1 капс.	30,0 в 1 капс.	Аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, цианокобаламин, серин	1-2 капс.
Ферретаб композитум (капсулы)	Фумарат железа	154,0 в 1 капс.	50,0 в 1 табл.	Фолиевая кислота 0,5 мг	1-3 капс.
Сорбифер - дурулес (таблетки)	Сульфат железа	320,0 в 1 табл.	100,0 в 1 табл.	Аскорбиновая кислота 60 мг, проницаемый матрикс	1-2 табл.

Некоторые современные препараты двухвалентного железа и их состав

Препарат	Содержащая соль железа		Кол-во Fe ⁺⁺ (мг)	Дополнительные компоненты	Суточная доза
	Соль железа	Кол-во (мг)			
Ферро - Фольгамма (капсулы)	Сульфат железа	112,6 в 1 капс.	37,0 в 1 капс.	Аскорбиновая кислота - 100 мг, фолиевая кислота - 5 мг, цианокобаламин - 10 мкг	2-3 капс.
Ферро - градумет (таблетки)	Сульфат железа	325,0 в 1 табл.	105,0 в 1 табл.	Пластическая матрица - градумет	1-2 табл.
Фефол (капсулы)	Сульфат железа	150,0 в 1 капс.	47,0 в 1 капс.	Фолиевая кислота	3-4 капс.

Некоторые современные препараты трехвалентного железа и их состав

Препарат	Характеристика препарата	Кол-во Fe+++ (мг)	Дополнительные компоненты	Суточная доза
Феррум-лек	Комплекс железа (III) гидроксида с полимальтозой	100 мг в 1 таб.		2-3 таб.
Мальтофер	Комплекс железа (III) гидроксида с полимальтозой	100 мг в 1 таб.		1-3 таб.
Мальтофер Фол	Комплекс железа (III) гидроксида с полимальтозой	100 мг в 1 таб.	Фолиевая кислота - 0,35 мг	1-3 таб.
Ферлатум Фол	Железа (III) протеин сукцинилат	40мг в 1 флаконе (в растворе 15 мл для приема внутрь)	Кальция фолинат пентагидрат-0,235 мг (эквивалентно 0,2 мг кальция фолината и 0,185 мг фолиноволей кислоты)	Внутрь 1-2 флакона

Ферро - Фольгамма

Дозировка и способ применения:

- ❑ Железодефицитная анемия легкой степени: 1 капсула x 1 раз в день в течение 3-4 недель
- ❑ Анемия средней степени: 1 капсула x 1 раз в день в течение 6-8 недель
- ❑ Анемия тяжелой степени: 1 капсула x 1 раз в день в течение 10-12 недель
- ❑ Во время беременности - для профилактики недостатка фолиевой кислоты и железа: 1 капсула x 1 раз в день во 2 и 3 триместрах; в послеродовом периоде во время кормления грудью

Наивысший эффект достигается при приеме за 20 - 60 минут до еды

Ферретаб: дозирование

- При латентном дефиците железа (ЛДЖ) и легкой степени ЖДА - 1 капсула в сутки
- При выраженном дефиците железа (среднетяжелой и тяжелой ЖДА) - до 2 - 3-ёх капсул в сутки
- Поддерживающее лечение - в течение 4-12 недель после нормализации гемоглобина
- Прием натощак, запивая 0,5 -1 стаканом жидкости (вода, соки)



Дозировка Феррум лек®

Возраст	Форма препарата	ЖДА	ЛДЖ	Профилактика дефицита железа
Дети до 1 года	 П N012698/02	Сироп 2,5 – 5 мл (25-50 мг железа)	-	-
Дети от 1 до 12 лет	 П N012698/02	Сироп 5 – 10 мл (50-100 мг железа)	Сироп 2,5 – 5 мл (25-50 мг железа)	-
Дети старше 12 лет, взрослые и кормящие матери	 П N012698/01	1-3 таблетки или 10-30 мл сиропа (100-300 мг железа)	1 таблетка или 10 мл сиропа (100 мг железа)	-
Беременные женщины	 П N012698/01	2-3 таблетки или 20-30 мл сиропа (200-300 мг железа)	1 таблетка или 10 мл сиропа (100 мг железа)	1 жевательная таблетка (100 мг железа)

Длительность лечения около 3-5 месяцев. После нормализации концентрации гемоглобина следует продолжать прием препарата еще в течение нескольких недель, чтобы пополнить запасы железа в организме.

ФЕРЛАТУМ ФОЛ:

Состав и форма выпуска

Железа протеин сукцинилат 800 мг
(эквивалентно 40 мг Fe^{3+}),
содержится во флаконе

+

Кальция фолината пентагидрат 0,235 мг
(эквивалентно 0,200 мг кальция фолината
или 0,185 мг фолиновой кислоты),
содержится в крышке-дозаторе

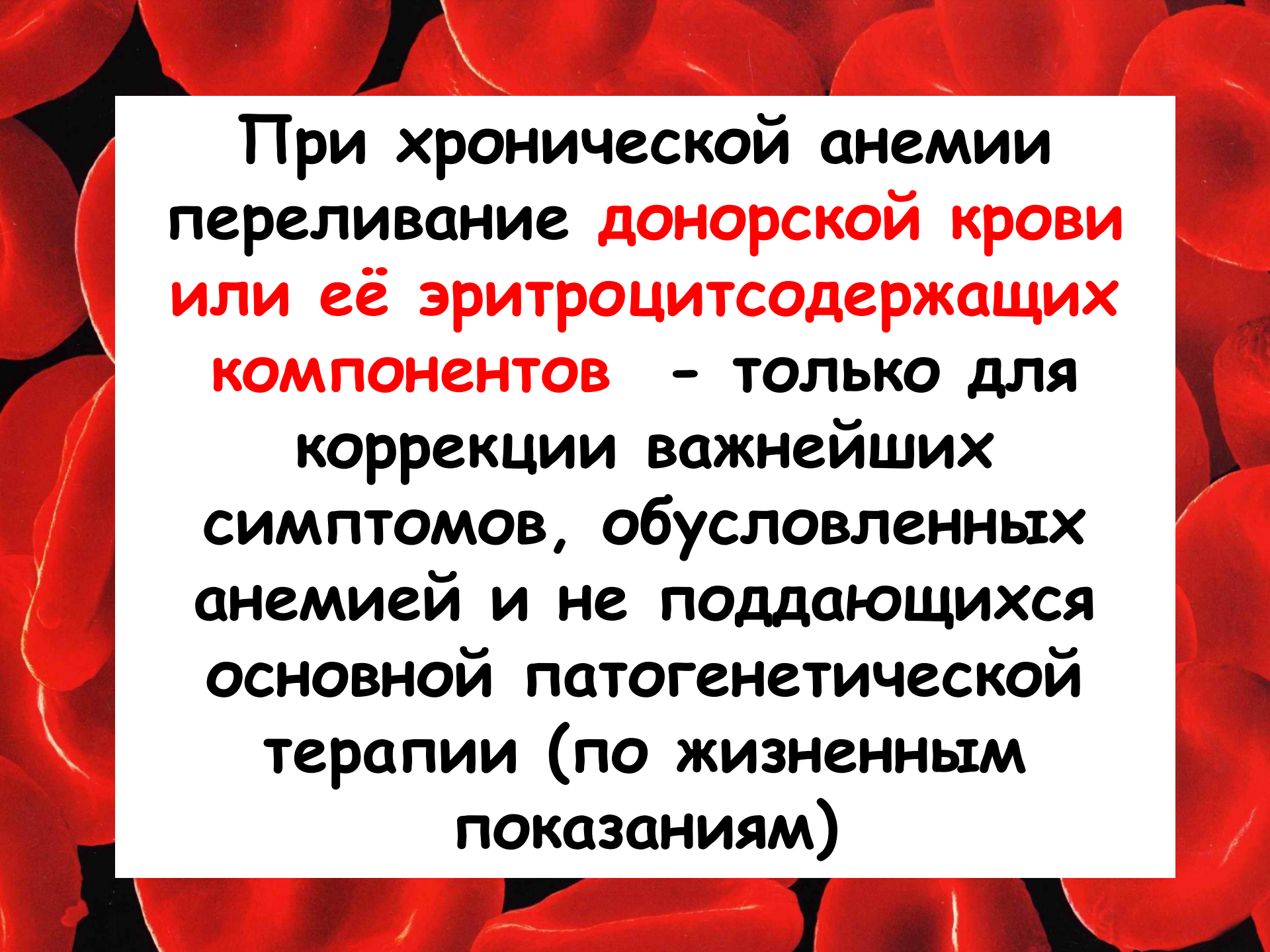
Режим дозирования **ФЕРЛАТУМ ФОЛ**

Для лечения латентного (ЛДЖ) или клинически выраженного дефицита железа (ЖДА) :

По 1- 2 фл в сутки в 2 приёма в течение 60 дней. После достижения нормальных показателей по гемоглобину, в качестве поддерживающей дозы – по 1 фл в сутки в течение 30 дней.

Для профилактики железодефицитной анемии во время беременности и лактации:

По 1 фл в сутки (в течение всего периода).

The background of the slide is a close-up, artistic rendering of numerous red blood cells. The cells are depicted in various shades of red, from bright to dark, with some showing the characteristic biconcave disc shape. They are scattered across the entire frame, creating a dense, textured pattern.

При хронической анемии
переливание **донорской крови**
или её эритроцитсодержащих
компонентов - только для
коррекции важнейших
симптомов, обусловленных
анемией и не поддающихся
основной патогенетической
терапии (по жизненным
показаниям)

Парентеральная железотерапия

Показания:

- ❖ Противопоказания к приему препаратов железа внутрь: язвенная болезнь желудка и ДПК с угрозой кровотечения, язвенный колит, острые тяжелые воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте (например, энтерит).
- ❖ Нарушение резорбции железа (анэнтеральная анемия, тяжелые энтериты с явлениями мальабсорбции).
- ❖ Непереносимость препаратов железа при приеме внутрь.
- ❖ Необходимость достижения быстрого эффекта в доставке железа для эритропоэза при (или после) обильных кровотечений или невозможности провести переливание эритроцитсодержащих компонентов крови.
- ❖ Применение в комбинации с препаратами эритропоэтина (ЭПО) для коррекции анемий хронических болезней (АХБ). Внутривенные препараты железа позволяют значительно снизить потребность в ЭПО и затраты на лечение.

Парентеральная железотерапия

Используют препараты, содержащие трехвалентное железо

- **«Феррум-лек»**, препарат для в/м инъекций - в 2 мл 100 мг Fe^{3+} в виде комплекса с мальтозой; препарат для в/в инъекций - в 5 мл 100 мг железа сахара. Внутримышечно глубоко вводят по 2 мл ежедневно или через день, внутривенно - в первый день 2,5 мл, во второй - 5 мл, затем по 5 мл через день.
- **«Ферростат»**, сорбитоловый комплекс Fe (III) гидроксида. В 1 флаконе (2 мл) 100 мг Fe^{3+} . Вводят в/м по 2 мл в день.
- **«Венофер»** - железо-гидроксид-полимальтозный комплекс: в 5 мл раствора (1 ампула) 100 мг Fe^{3+} . Вводят в/в по 5 мл в день.
- **«Феринжект»** (Nikomed: a Takeda Company)-железа карбоксимальтозат 5% раствор Fe^{3+} (в 1 мл 50 мг). Флаконы: 2 мл = 100 мг Fe^{3+} , 10 мл = 500 мг Fe^{3+} . Дробное внутривенное введение общей кумулятивной дозы железа: быстрые инъекции по 2-4 мл (100 - 200 мг элементарного железа) через день или быстрая инфузия за 15 минут однократно 20 мл (1000 мг) в 250 мл физраствора (1 раз в неделю).

Феринжект- железа

карбоксимальтозат

Nikomed:a Takeda Company



Флаконы

- 5% раствор Fe^{3+}
- 2 мл = 100 мг Fe
 - 10 мл = 500 мг Fe

✓ Более удобны,
чем ампулы

✓ Меньше риск
повреждений

Быстрая инъекция
(до 200 мг железа)

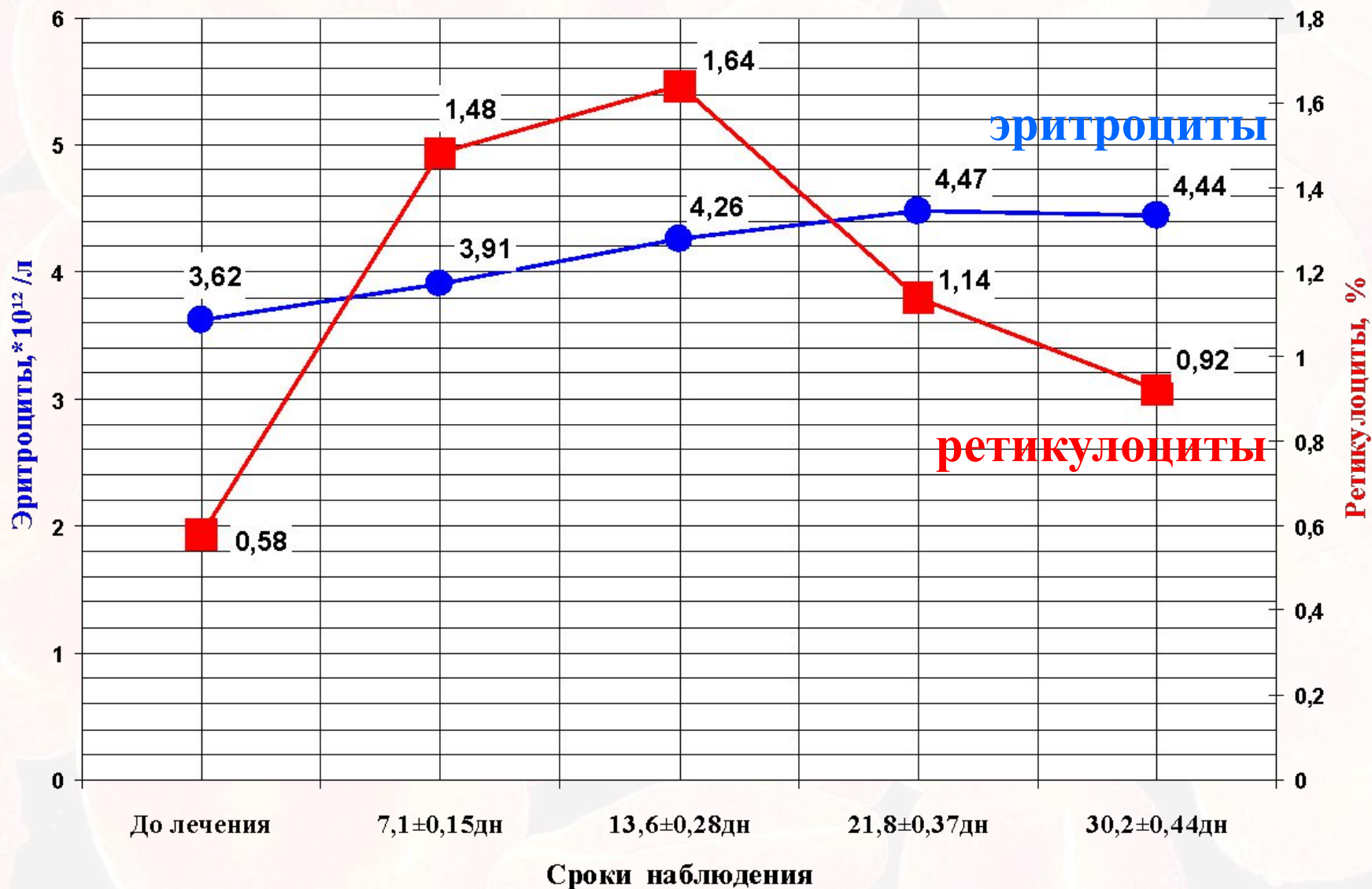


Быстрая инфузия
(до 1000 мг железа
за 15 минут)

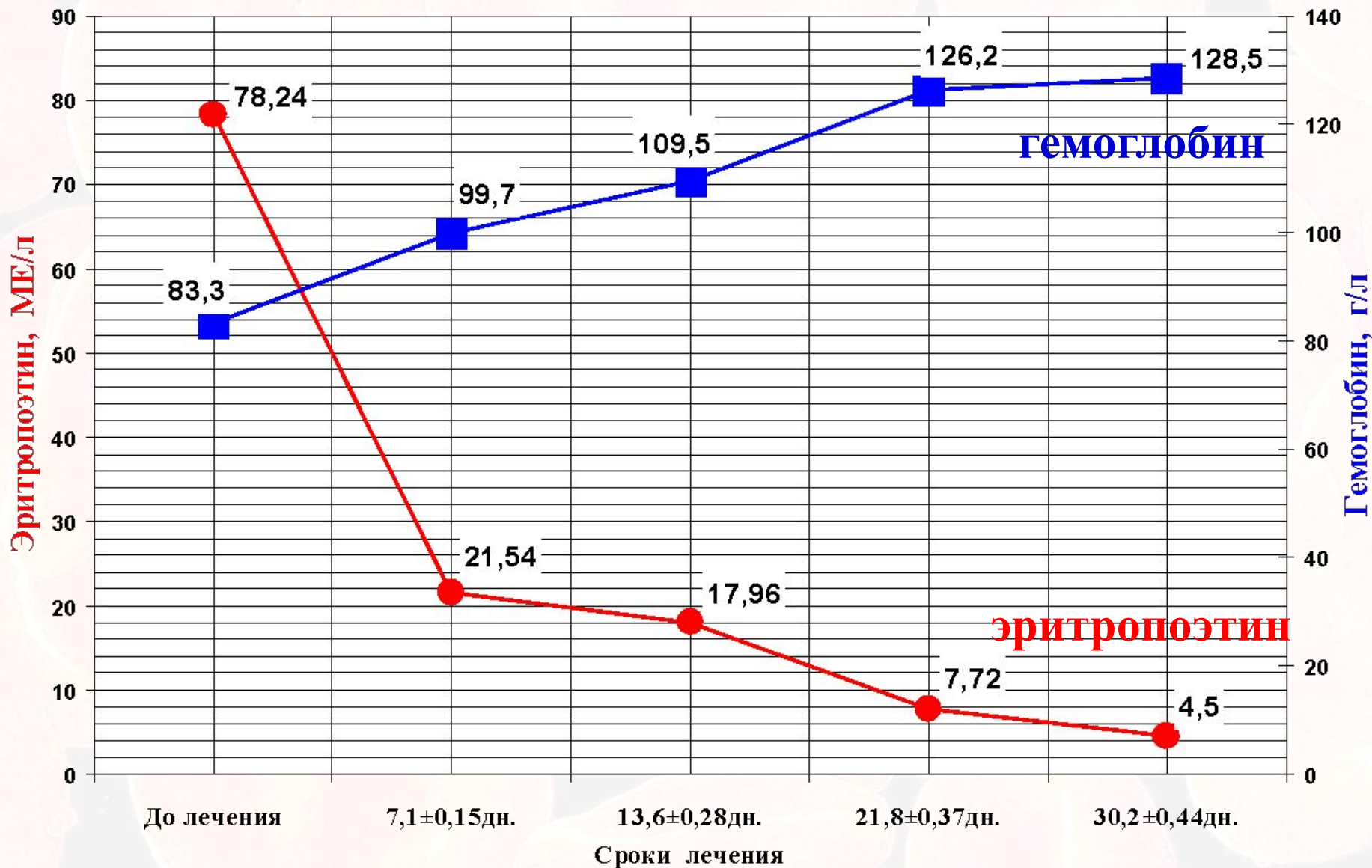
Индивидуальный расчет общей дозы железа в мг для внутривенного введения для достижения целевого уровня Hb 120г/л у пациенток с ЖДА

Масса тела,кг	Hb60г/л	70г/л	80г/л	90г/л	100г/л	110г/л
40	1075	975	875	775	675	575
45	1125	1025	925	800	700	600
50	1200	1100	975	850	725	600
55	1275	1150	1025	875	750	625
60	1350	1200	1075	925	775	625
65	1425	1275	1100	950	800	650
70	1500	1325	1150	1000	825	650
75	1575	1400	1200	1025	850	675
80	1650	1450	1250	1075	875	675
85	1700	1500	1300	1100	900	700
90	1775	1575	1350	1125	925	700
95	1850	1625	1400	1175	950	725
100	1925	1700	1450	1200	975	725
105	2000	1750	1500	1250	1000	750
110	2075	1800	1550	1275	1025	750

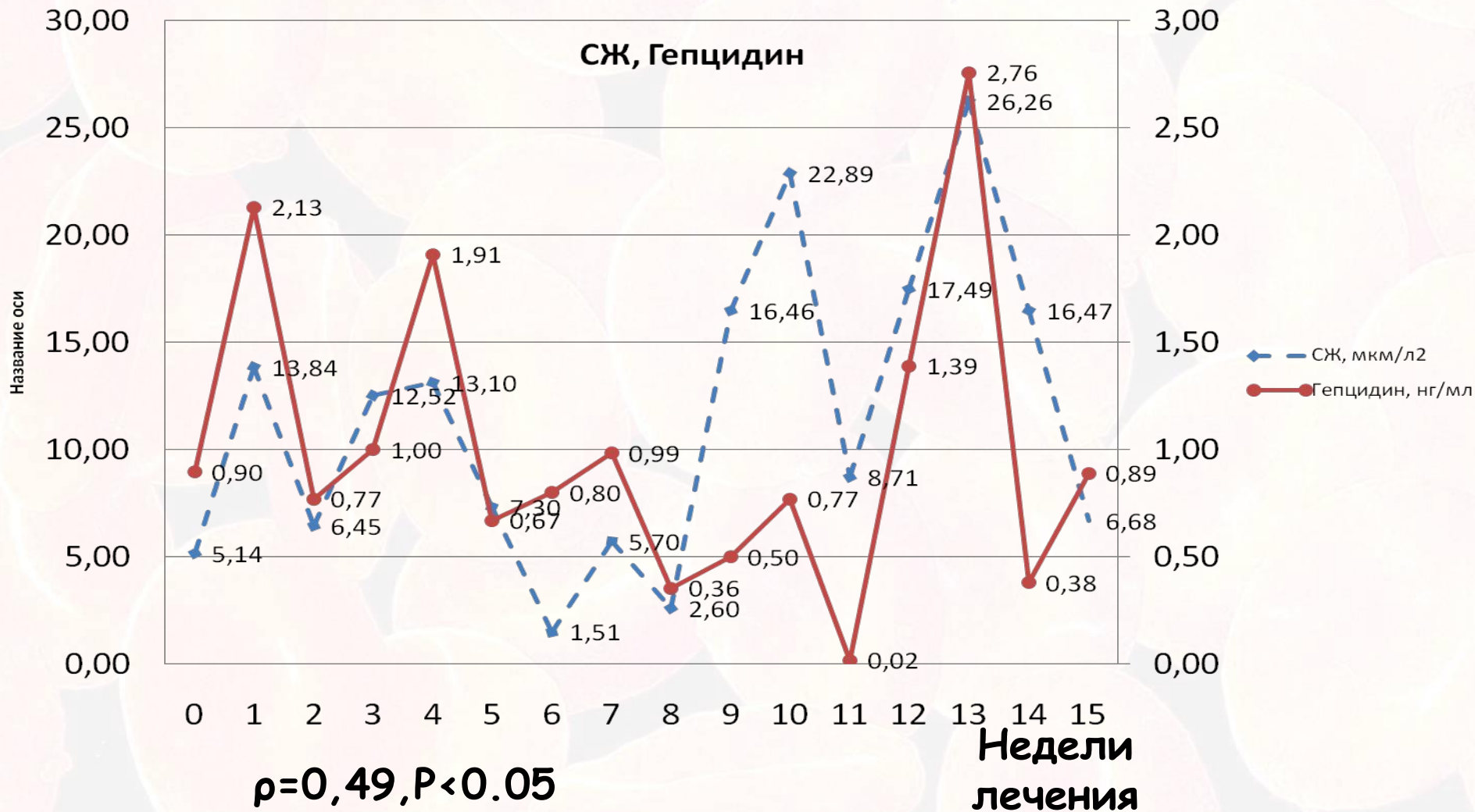
Динамика количества эритроцитов и ретикулоцитов у больных ЖДА в процессе лечения препаратами железа



Динамика показателей эритропоэтина и гемоглобина крови у больных ЖДА в процессе лечения препаратами железа



Соотношение показателей гепцидина и СЖ в процессе лечения больных ЖДА сульфатом железа



Нормализация содержания гемоглобина и эритроцитов, восстановление баланса железа у больных ЖДА в процессе лечения препаратами **железа** сопровождаются исчезновением клинических признаков анемии и улучшением качества жизни больных:

- ❑ Исчезают или уменьшаются общая слабость, утомляемость, одышка;
- ❑ Устраняются головокружение, головные боли, эмоциональная лабильность, бессонница;
- ❑ Нормализуются пульс, сниженное артериальное давление;
- ❑ Исчезают извращение вкуса и обоняния (желание есть мел, крупы, сырой мясной фарш и др.);
- ❑ Улучшается метаболизм клеток и трофика тканей (рост волос, ногтей, исчезает дистрофия внутренних органов);
- ❑ Повышаются работоспособность, качество жизни больных.





Диагностика и лечение мегалобластных анемий



Никитин Е.Н.

Заслуженный врач России,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
факультетской терапии с
курсами эндокринологии и
гематологии ФГБОУ ВО
«Ижевская государственная
медицинская академия МЗ РФ»

Ижевск 2021

Мегалобластные анемии - анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК

- В₁₂-дефицитная анемия
- Фолиеводефицитная анемия

◆ Эти анемии объединяет присутствие в костном мозге **мегалобластов** – своеобразных больших клеток красного ряда с необычным расположением хроматина в ядре, асинхронной дифференцировкой ядра и цитоплазмы

Витамин В₁₂ «внешний фактор»

Содержится в продуктах питания, богатых белком животного происхождения: мясо, яйца, молоко, сыр, особенно много его в печени и почках

- ◆ При кулинарной обработке и в процессе переваривания пищи в желудке витамин В₁₂ высвобождается и в комплексе с R-белком поступает в двенадцатиперстную кишку, где под действием панкреатических протеаз освобождается из связи с этим белком и связывается с «внутренним фактором».
- ◆ Комплекс [витамин В₁₂ – фактор Кастла] всасывается в дистальном отделе подвздошной кишки;

Внутренний фактор («фактор Кастла»)

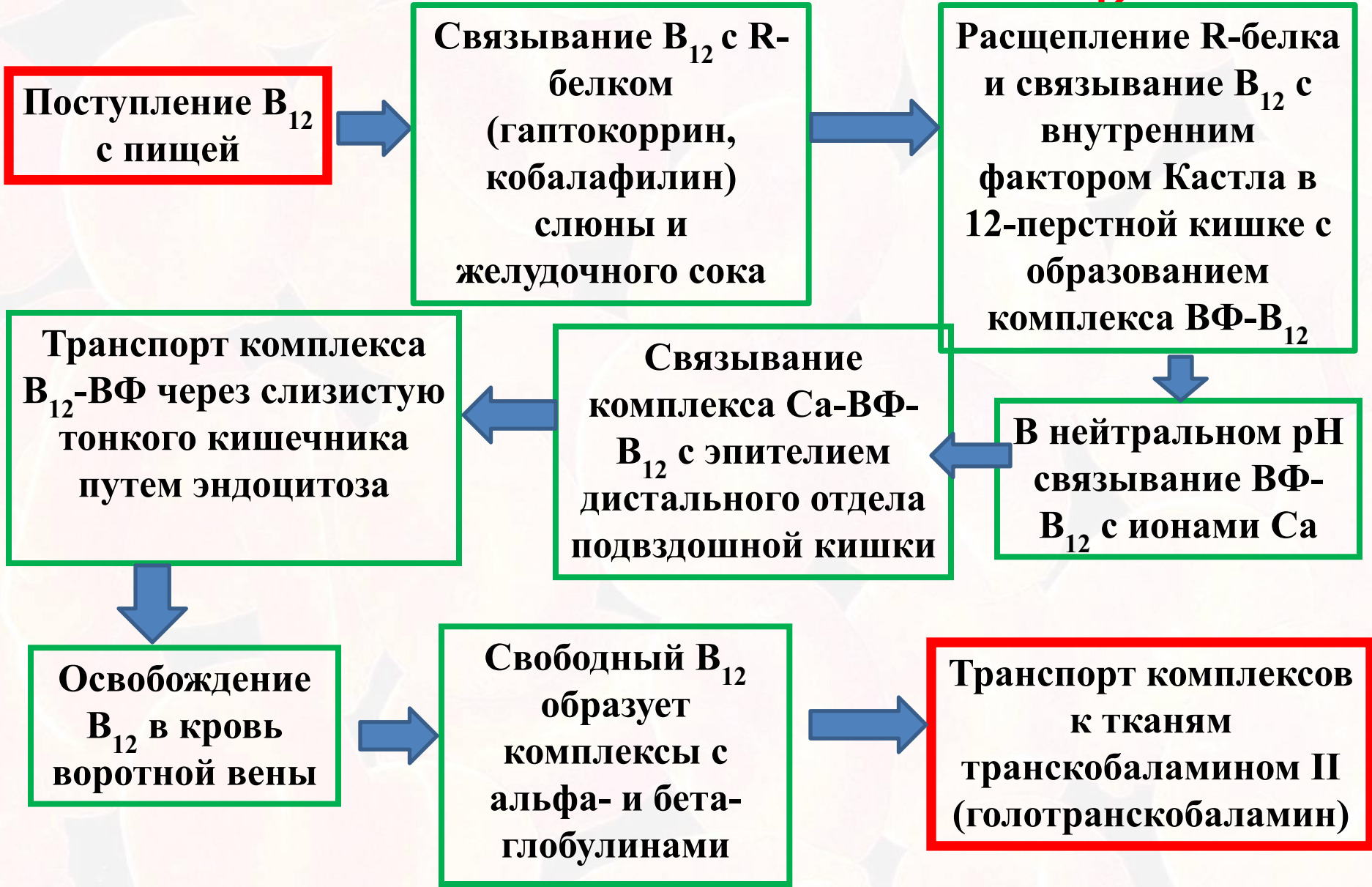
- термолабильный, щелочеустойчивый гликопротеин с молекулярной массой 50-60 кДа

◆ У человека внутренний фактор секретируется *париетальными (обкладочными) клетками* слизистой оболочки желудка в *фундальной части* и в области тела желудка;

◆ В присутствии витамина B_{12} две молекулы внутреннего фактора объединяются и образуют димер с молекулярной массой 115 кДа;

◆ **1 мкг внутреннего фактора связывает 25 мкг витамина**

Всасывание витамина В₁₂



Гаптокоррин

- ❖ **R-белок**, имеет в кислой и нейтральной среде большую аффинность к витамину B_{12} , чем внутренний фактор (ВФ);
- ❖ Под действием панкреатических протеаз **R-белок**, как связанный, так и не связанный с витамином B_{12} , подвергается деградации, внутренний фактор остается интактным. Деградация **R-белка** приводит к уменьшению его сродства к витамину B_{12} более чем в 150 раз. После расщепления в двенадцатиперстной кишке R-белка, связанного с витамином B_{12} , панкреатическими протеазами высвободившийся витамин B_{12} связывается в течение 10 мин с ВФ, поступившим из желудка;
- ❖ Большая часть витамина B_{12} , находящегося в крови, связана с **транскобаламином I** (ТК I, гаптокоррин). ТК I не является транспортным белком, связанный с ним кобаламин находится в циркуляции в течение 9-12 дней. Является плазменным депо витамина B_{12} .

Витамин В12

❖ V_{12} всасывается медленно, его всасывание с участием **внутреннего фактора** ограничено (единовременно 1,5 мкг или 6-9 мкг в сутки); Выводится 2-5 мкг в сутки; в организме за сутки задерживается около 4 мкг витамина.

❖ **СУТОЧНАЯ ПОТРЕБНОСТЬ В ВИТАМИНЕ V_{12} - 3-7 мкг**

❖ **Запасы** витамина V_{12} у человека составляют **2 - 5 мг** (в основном в печени), этого запаса хватает на 3 - 5 лет

нормального существования.
Около 1% витамина V_{12} может всасываться без внутреннего фактора в желудочном соке (особенно после приема большой дозы витамина V_{12} или потребления большого количества печени, содержащей много витамина V_{12}).

V_{12} в плазме крови связывается с белками транскобаламинами I, II, III. Основное количество V_{12} передается в костный мозг **транскобаламином II**, синтезированным в печени.

Биологическая роль

↙ Витамин В12 ↘

метилкобаламин

- участие в образовании тимидинмонофосфата из уридинмонофосфата

5-дезоксаденозил- кобаламин

- участие в обмене жирных кислот

В процессе синтеза витамин В₁₂ не расходуется, а циклично вступает в реакции как активное вещество.

Фолиевая кислота

**Фолиевая кислота
(птероилглутаминовая) состоит из трех
КОМПОНЕНТОВ:**

1. Птеридинового кольца
2. Парааминобензойной кислоты

**Фолиевая кислота активна в виде
тетрагидрофолиевой кислоты**

Фолиевая кислота

Фолаты содержатся в печени, дрожжах, шпинате, мясе.
50% разрушается при кулинарной обработке

❖ Всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника.
Способность кишечника всасывать фолиевую кислоту намного превышает потребность в витамине

Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 100-200 мкг и увеличивается во много раз при беременности, гемолитических анемиях

Общее количество поступающей фолиевой кислоты при полноценном питании составляет 500-600 мкг в сутки

У человека содержится **5-10 мг** фолиевой кислоты в различных формах. **Запасы** при нарушении поступления фолатов истощаются через **4 мес.**

Фолиевая кислота

1. участвует вместе с коферментом витамина B_{12} в синтезе пиримидиновых оснований - в синтезе тимидинмонофосфата из уридинмонофосфата;
2. участвует в синтезе пуриновых оснований;
3. тетрагидрофолат участвует в синтезе глутаминовой кислоты.

V₁₂-дефицитная анемия

V₁₂-дефицитная анемия одна из самых частых патологий системы кроветворения;

Ее частота увеличивается с возрастом и составляет у молодых лиц около 0,1%, у пожилых – 1%, а после 75 лет встречается почти у 4% доживающих до этих лет.

Анемия, связанная с недостатком в организме витамина V₁₂, известна давно и имела название «злокачественная анемия», так как не поддавалась лечению и приводила к смерти больного спустя короткое время после выявления.

История изучения V_{12} -дефицитной анемии

- ❖ **Пернициозную или злокачественную анемию описал Addison в 1949 году;**
- ❖ **Biermer в 1872 году назвал болезнь прогрессирующей пернициозной анемией;**
- ❖ **Ehrlich обнаружил при этой болезни в костном мозге крупные клетки со своеобразной структурой хроматина и назвал их мегалобластами;**
- ❖ **В начале 20 века анемия Аддисона-Бирмера была одним из частых заболеваний, не поддающихся никакой терапии;**
- ❖ **В 1926 году Minot и Murphy показали, что сырая печень эффективна при пернициозной анемии;**
- ❖ **В 1930 году Castle предположил, что в мясе содержится внешний фактор, который объединяется с внутренним фактором и при этом образуется какое-то гемопозитическое вещество, которое всасывается и откладывается в печень;**
- ❖ **Витамин V_{12} в 1948 году одновременно выделили Smith в Великобритании и сотрудники Folkers в США.**

ЭТИОЛОГИЯ

I. Прекращение поступления витамина B_{12} с пищей (растительная пища, полный отказ от мясных и молочных продуктов, яиц, строгое вегетарианство).

II. Нарушение секреции гастромукопротеина («внутренний фактор») обкладочными клетками желудка:

- при наследственно обусловленной атрофии желез желудка (пернициозная анемия или болезнь Аддисона-Бирмера);
- при органических заболеваниях желудка (атрофический гастрит, полипоз, рак);
- после гастрэктомии.

III. Повышение расхода витамина B_{12} (инвазия широкого лентеца, активация кишечной микрофлоры при синдроме слепой петли и дивертикулезе тонкой кишки, дисбактериоз с тяжелыми запорами).

ЭТИОЛОГИЯ

IV. Нарушение всасывания витамина B_{12} :

- органические заболевания кишечника (спру, илеит, хронический энтерит, целиакия);
 - состояние после резекции кишки;
- наследственное нарушение всасывания - болезнь Имерслунд-Гресбека.

V. Нарушение транспорта витамина B_{12} (дефицит транскобаламина):

- ## VI. Образование антител к обкладочным клеткам желудка, к «внутреннему фактору», комплексу «внутренний фактор»-витамин B_{12} , иммунокомплексные отложения в стенке желудка:

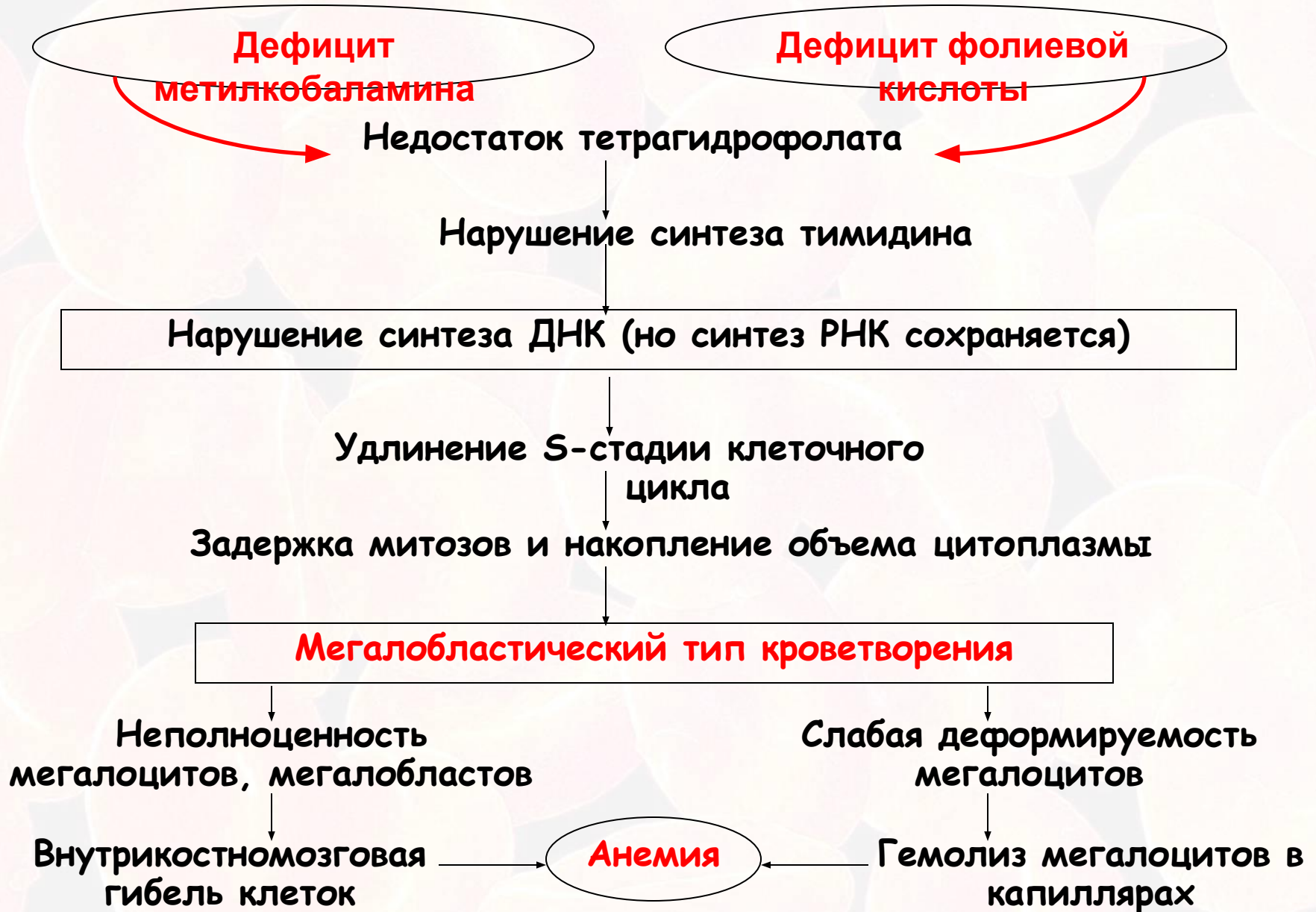
«Семейственность» в развитии дефицита витамина B_{12} на фоне атрофических явлений в желудке - до 20-30% больных имеют родственников с подобным заболеванием. Средний возраст появления B_{12} ДА среди больных, имеющих семейную предрасположенность - 51 год, среди других пациентов - 66 лет.

Патогенез

I. Недостаток **тимидинмонофосфата**, сочетающийся с нарушением включения в ДНК уридинмонофосфата, обуславливает нарушение синтеза и структуры ДНК, что ведет к расстройству процессов деления и созревания клеток-предшественниц трех ростков кроветворения - эритроцитарного, гранулоцитарного и тромбоцитарного.

II. Нарушение **обмена жирных кислот** ведет к накоплению токсичных продуктов пропионовой и метилмалоновой кислот, вызывающих поражение заднебоковых канатиков спинного мозга.

Патогенез мегалобластных анемий



Патогенез фуникулярного миелоза при В12-дефицитной анемии

Дефицит 5-дезоксаденозилкобаламина

Угнетение метилмалонил-КоА-мутазы

Нарушение метаболизма жирных кислот,
содержащих нечетное количество атомов углерода

Накопление токсичной метилмалоновой кислоты

Внедрение аномальных жирных кислот в
миелин

Демиелинизация серого вещества спинного и головного
мозга

Фуникулярный миелоз

Тяжелые неврологические
расстройства

Клиническая картина

V_{12} -дефицитной анемии складывается из поражения системы кроветворения и нервной системы

Прочие симптомы и синдромы (поражения желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т.д.) либо являются этиологическим фактором развития заболевания, либо – отражают наличие и тяжесть поражения костного мозга.

Дефицит Вит. В₁₂

Дефицит кофермента метилкобаламина

Нарушение синтеза метионина

Нарушение синтеза тимидина

Нарушение синтеза ДНК

Нарушение кроветворения в костном мозге

Гематологический синдром

Мегалобластная анемия
(преимущественно)
Лейкопения
Тромбоцитопения

Дефицит кофермента аденозилкобаламина

Нарушение обмена
жирных кислот

Накопление токсичных
метолмалоновой и
пропионовой кислот

Нарушение синтеза
миелина

Поражение нервной системы

Гастроэнтерологический синдром

Глоссит
Стоматит
Атрофия слизистой желудка
и кишечника

Нейро-психический синдром

Фуникулярный миелоз
Нарушения
чувствительности
Нарушения памяти

Костномозговое поражение

В результате нарушения клеточного деления уменьшается синтез клеток в трех ростках - эритроидном, гранулоцитарном и тромбоцитарном - развивается **трехростковая цитопения**

Уровень эритропоэтина и уровень сывороточного железа остаются в норме (если речь не идет о синдроме уменьшенного всасывания или грубых диетических нарушениях).

Нарушения в эритроидном ростке

- ❖ эритроидные созревающие предшественники становятся очень крупными (**мегалобласты**), содержат много гемоглобина;
- ❖ ядра мегалобластов всех рядов имеют сетчатую структуру;
- ❖ костный мозг насыщен эритроидными клетками (**«синий костный мозг»**);

Нарушения в эритроидном ростке

❖ видны делящиеся эритробласты;

❖ большинство клеток не созревает и погибает еще до выхода в кровь (внутрикостномозговой гемолиз, феномен неэффективного эритропоэза);

❖ гипербилирубинемия за счет непрямой фракции;

❖ вышедшие в кровь эритроциты большие (макроциты, мегалоциты);

❖ высокий цветовой показатель, высокое среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH);

Нарушения в эритроидном ростке

- отсутствие центрального просветления в эритроците при его микроскопии;
- кольца Кебота, тельца Жолли; базофильная пунктация эритроцитов (элементы РНК); макроцитоз;
- количество эритроцитов снижено (нередко около миллиона в 1 мкл крови);
 - количество ретикулоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным (не играет диагностической роли).

Нарушения в гранулоцитарном ростке

- ◆ **крупные нейтрофилы;**
- ◆ гиперсегментация ядер нейтрофилов (до 5—6 сегментов);
- ◆ количество нейтрофилов снижено;
- ◆ относительный лимфоцитоз при умеренной **лейкопении.**

Нарушения в тромбоцитарном ростке

- ◆ умеренная тромбоцитопения (в тяжелых случаях - менее 100×10^9 /л);
 - ◆ функции тромбоцитов сохранены;
 - ◆ геморрагический синдром не характерен.

Поражение нервной системы

Картина периферической полинейропатии:

- ◆ ватность в ногах;
- ◆ ощущение постоянного холода в ногах;
- ◆ «ползание мурашек», покалывание, онемение, нарушение чувствительности, изредка – боли в ногах.

Симптомокомплекс «фуникулярный миелоз» встречается практически у всех больных B_{12} -дефицитной анемией, однако выявляется лишь при подробном опросе.

Поражение нервной системы

Редко отмечаются более глубокие нарушения:

- ◆ парезы и периферические параличи;
- ◆ глубокие нарушения чувствительности, исчезновение вибрационной и болевой чувствительности;
- ◆ нарушение функции тазовых органов;
 - ◆ нарушения обоняния, вкуса;
 - ◆ атрофия мышц.

При В12-дефицитной анемии

Могут наблюдаться: судорожные припадки, галлюцинации, нарушения памяти и ориентации в пространстве;

Как правило, эти симптомы связаны с гипоксией мозга на фоне тяжелой анемии, а не собственно поражением ЦНС;

Гемической гипоксией миокарда могут быть обусловлены: увеличение частоты стенокардии, появление стенокардии покоя, нарушения ритма сердца, нарастание сердечной недостаточности.

Диагностика В12-дефицитной анемии

1. Анемия развивается незаметно, исподволь;
2. Небольшое количество жалоб до глубокой анемии;

3. При тяжелой анемии:

- ◆ выраженная слабость, одышка, сердцебиение,
- ◆ стенокардия; сердечная недостаточность;
- ◆ запоры, вздутие живота, урчание;

Диагностика В12-дефицитной анемии

- ◆ одутловатость лица, склонность к полноте;
- ◆ пергаментный цвет кожи с субиктеричностью;
- ◆ редко геморрагический синдром (по петехиальному типу);
- ◆ послеоперационные рубцы (гастроэктомия, удаление тонкого кишечника);
 - ◆ гепато-спленомегалия (необязательный признак);
 - ◆ глоссит (редко), лакированный язык (1 из 10 случаев);
 - ◆ признаки фуникулярного миелоза при неврологическом исследовании.



**Атрофический глоссит
(глоссит Гюнтера)**

Диагностика В12-дефицитной анемии

Общий анализ крови:

Анемия гиперхромно - макроцитарная.

Панцитопения.

- ◆ снижение количества эритроцитов (менее $3,0 \times 10^{12}/л$);
 - ◆ снижение гемоглобина (до 25-40 г/л);
 - ◆ повышение цветового показателя (более 1,1);
- ◆ увеличен средний объем эритроцитов (МСV - более 100 фл) и среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН - более 35 пг);
 - ◆ уровень ретикулоцитов снижен или близок к норме;
 - ◆ умеренная лейкопения и тромбоцитопения.

Диагностика В12-дефицитной анемии

Микроскопия мазка:

- ◆ макроцитоз эритроцитов (появление мегалоцитов, встречаются единичные мегалобласты);
 - ◆ пойкилоцитоз эритроцитов;
 - ◆ отсутствие центрального просветления в эритроците при его микроскопии;
 - ◆ кольца Кебота, тельца Жолли; базофильная пунктация эритроцитов (элементы РНК);
 - ◆ гиперсегментация ядер нейтрофилов (до 5—6 сегментов).

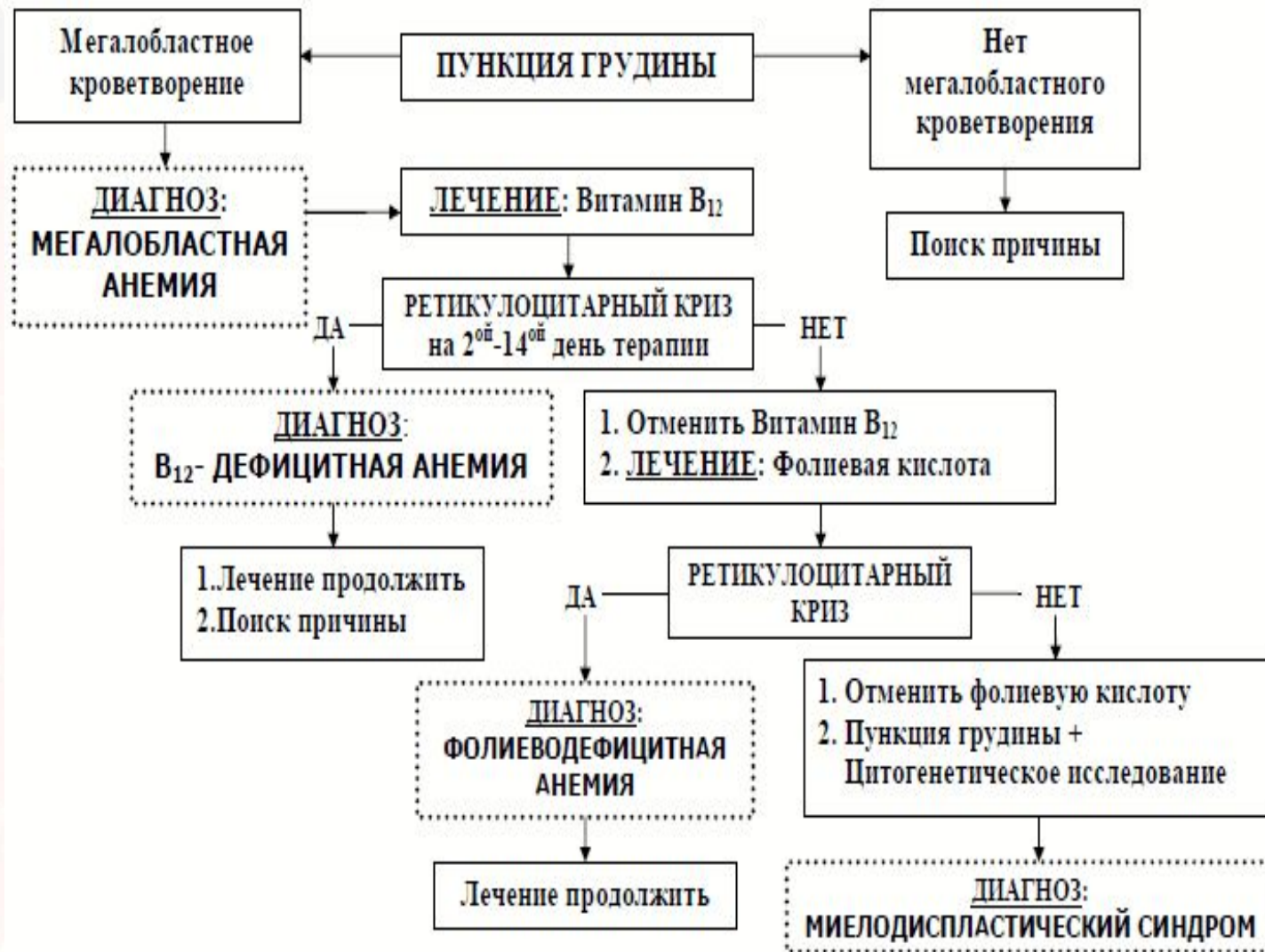
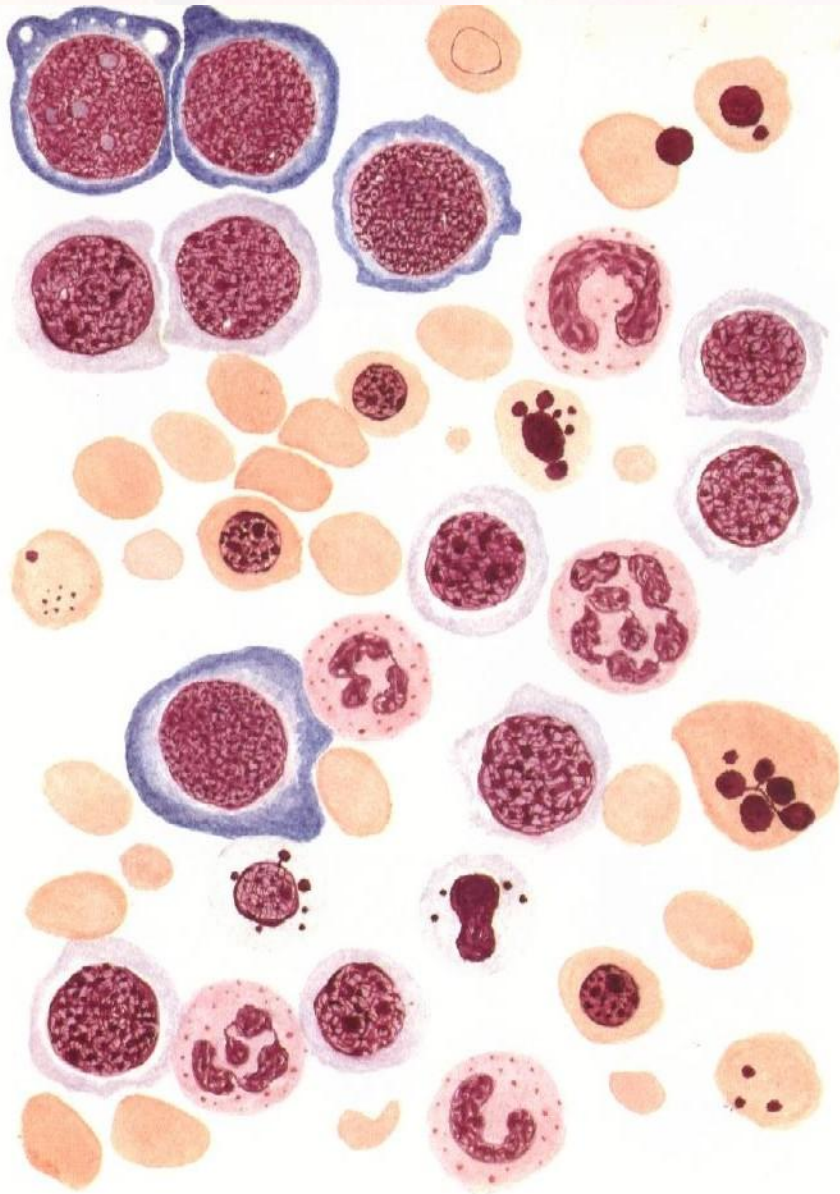


Рисунок 2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ МЕГАЛОБЛАСТНЫХ АНЕМИЙ

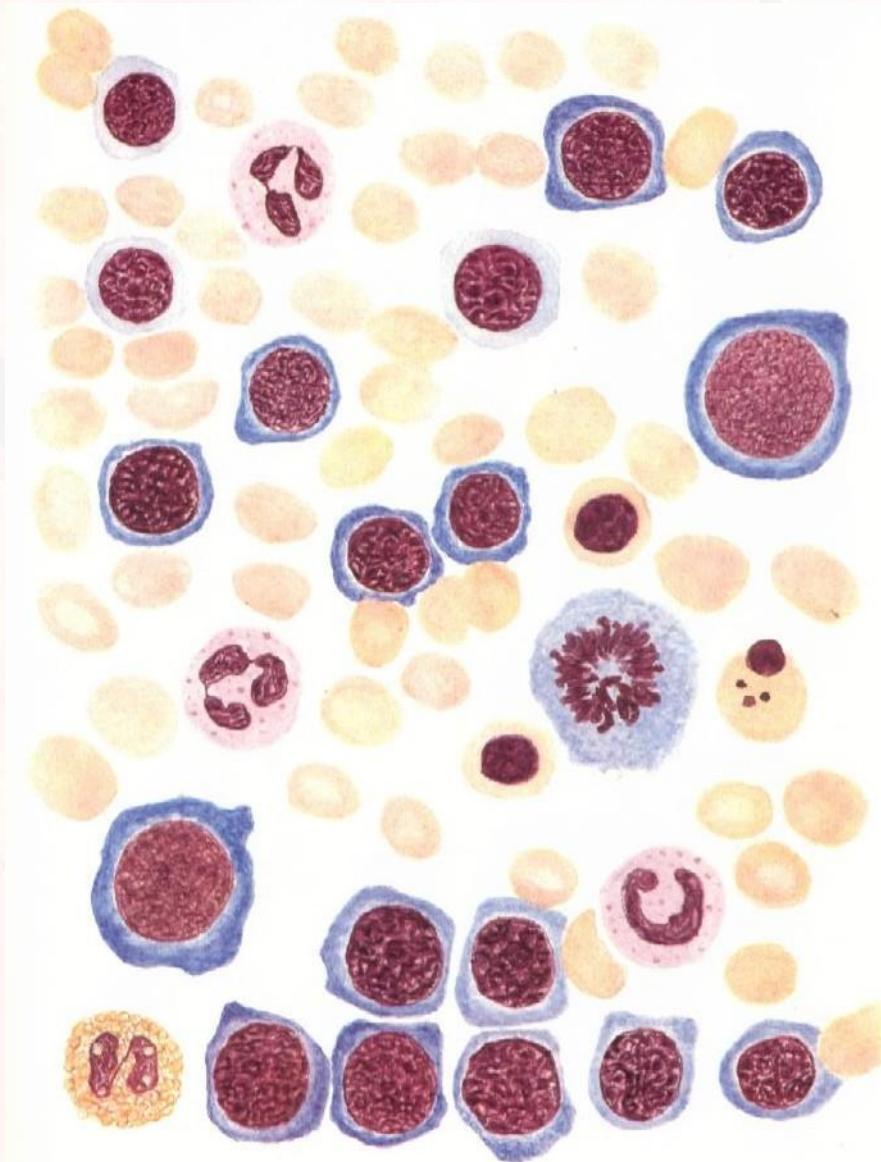
Костный мозг при В12 -дефицитной анемии



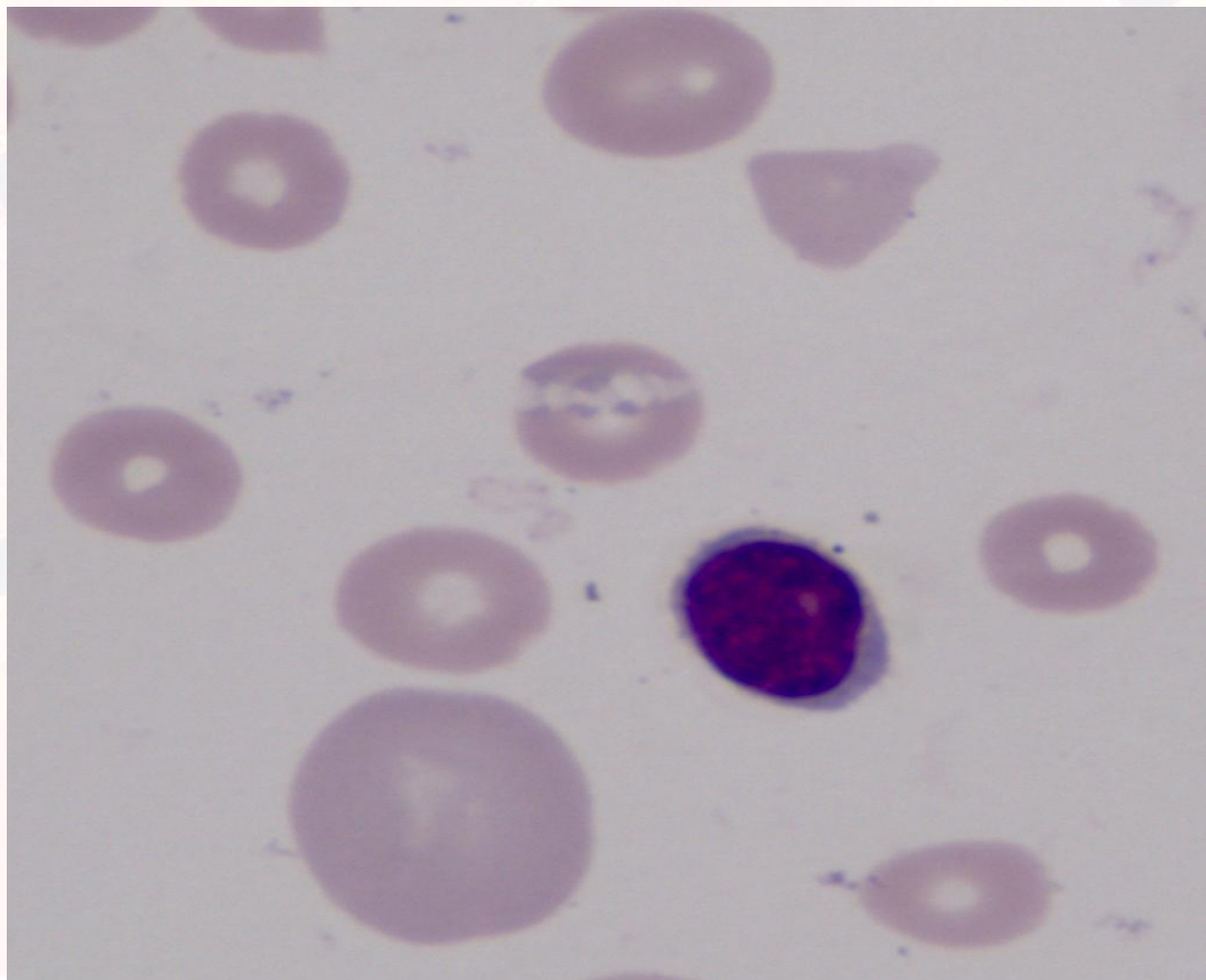
Преобладают эритромегалобласты с задержкой созревания ядра.

В препарате гигантские палочкоядерный и полисегментарный нейтрофилы.

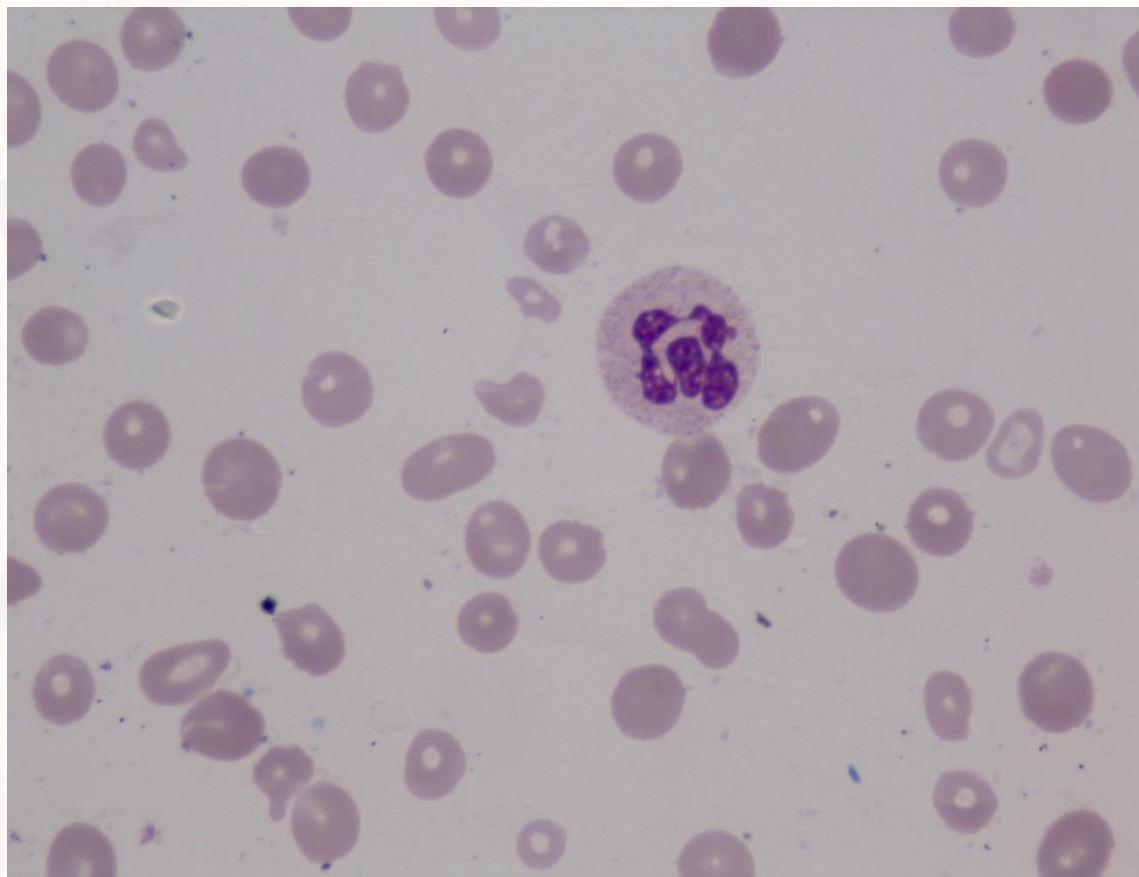
Костномозговое кроветворение при
В12-дефицитной анемии в ремиссии



Микрофотография мазка крови при V_{12} -дефицитной анемии. Показаны макроэритроцит, мегалоцит, лимфоцит



Микрофотография мазка крови при В₁₂-дефицитной анемии.
Показаны анизоцитоз эритроцитов, гиперсегментация ядра нейтрофила



Диагностика В12-дефицитной анемии

Индекс гиперсегментации нейтрофилов:

$$\text{ИС} = \frac{\text{КС (5 и > сегментов)}}{\text{КС (4 сегмента)}} \times 100$$

ИС - индекс сегментации;
КС - количество сегментов
нейтрофилов.

В норме ИС = 2,5-25%.

**Если ИС > 30% (30-120%), можно
говорить о гиперсегментации нейтрофилов**

Диагностика В12-дефицитной анемии

Биохимический анализ крови:

- ◆ содержание витамина В₁₂ в плазме крови составляет менее 100 пг/мл (в норме 160-950 пг/мл);
- ◆ увеличение содержания ферритина в сыворотке крови;
- ◆ гипербилирубинемия за счёт непрямой фракции;
 - ◆ уменьшение содержания гаптоглобина;
 - ◆ увеличение активности ЛДГ.

Голотранскобаламин (транскобаламин II + V_{12})

- ❖ Содержит биологически доступный (активный) витамин V_{12} и обеспечивает его поступление во все клетки через специальные рецепторы;
- ❖ первый ранний маркер, показывающий дефицит витамина V_{12} в организме (из-за короткого периода полураспада);
- ❖ низкий уровень активного витамина V_{12} свидетельствует о дефиците витамина V_{12} , хотя уровень общего витамина V_{12} может находиться в пределах нормы;
- ❖ отражает статус витамина V_{12} , независимо от давности потребления витамина.
- ❖ Референтные значения, пмоль/л

Диагностика В12-дефицитной анемии

Стернальная пункция:

Мегалобластический тип кроветворения («синий костный мозг»)

Проба Шиллинга:

С её помощью выявляют нарушение всасывания витамина В₁₂ по экскреции с мочой радиоактивного кобаламина, принятого внутрь

Диагностика В12-дефицитной анемии

Анализ кала:

Возможно выявление стеатореи, сегментов и яиц широкого лентеца при соответствующей глистной инвазии (дифиллоботриоз)

Исследование желудка:

Рентгенологически и при ФГС практически всегда обнаруживается атрофический гастрит. При биопсии можно выявить фундальный гастрит, гипертрофию бокаловидных клеток, атрофию париетальных клеток, атрофию главных клеток, клеточную атипию

Исследование желудочного сока:

при исследовании секреторной функции желудка - ее снижение (ахлоргидрия, при стимуляции пентагастрином рН желудочного сока >6).

Лечение

- ❖ **Диета:** ограничить жиры, так как они являются тормозом для кроветворения в костном мозге. Повысить содержание белков в пище, а также витаминов и минеральных веществ.
- ❖ Витамин B_{12} в виде цианкобаламина и оксикобаламина. Эти препараты отличаются по усвояемости. Цианкобаламин усваивается быстро. Оксикобаламин - более медленно.

Лечение

❖ Принципы терапии V_{12} -дефицитной анемии:

- купирование анемии;
- поддерживающая (насыщающая организм витамином) терапия;
- предупреждение возможного развития анемии.

Если нет осложнений (фуникулярный миелоз, кома), пользуются цианкобаламином в дозах 200-300 мкг/сут, внутримышечно, ежедневно до восстановления показателей крови. Затем - поддерживающая доза 200 мкг каждые 2 недели в течение 3 мес.

При наличии осложнений - доза витамина 1000 мкг/сут, внутривенно. Через 7-10 дней доза уменьшается и затем в обычных дозах (200-300 мкг/сут, внутримышечно) лечение продолжается до восстановления гемоглобина. После этого в течение 6 месяцев делается 1 инъекция в 2 недели.

Для предупреждения рецидива анемии - 100-200 мкг V_{12} ежемесячно внутримышечно, при необходимости (в случаях отсутствия выработки в желудке внутреннего фактора) - пожизненно).

Лечение

- ❖ Если причиной анемии явилось нарушение выработки внутреннего фактора, то назначают глюкокортикоиды.
- ❖ Если причиной анемии явилась глистная инвазия, то назначают фенасал.

Критерии оценки эффективности терапии:

- резкий ретикулоцитоз через 5-6 инъекций, если его нет, то имеется ошибка диагностики;
- полное восстановление показателей крови происходит через 1.5 - 2 месяца, а ликвидация неврологических нарушений в течение полугода.

Профилактика

- ◆ Профилактика у практически здоровых людей обеспечивается рациональным питанием, включающим мясные и рыбные продукты.
- ◆ Вегетарианцам полезно регулярное включение в рацион молока и сои. После лабораторных исследований можно рекомендовать парентеральное введение 50—100 мкг препарата витамина B_{12} 1—2 раза в месяц или ежедневный прием таблеток, содержащих цианокобаламин.

Профилактика

◆ С целью профилактики важно также своевременно выявлять больных дифиллоботриозом (носителей широкого лентеца); производить дегельминтизацию.

◆ При заболеваниях (и после операций), сопровождающихся нарушением всасывания цианокобаламина, следует под контролем лабораторных исследований (содержание витамина B_{12} в моче и крови) назначать лечебные или профилактические курсы витаминотерапии.

Фолиеводефицитная анемия

Дефицит фолиевой кислоты приводит к мегалобластной анемии

Всасывание фолиевой кислоты нарушено:

- ❖ у лиц, перенесших удаление части тонкой кишки (особенно тощей), а также при нарушениях всасывания пищи;
- ❖ при синдроме слепой петли;
- ❖ у новорожденных при недоношенности, нарушении кишечного всасывания, вскармливании козьим молоком, содержащим мало фолиевой кислоты.

Диагноз

Дефицит фолиевой кислоты встречается у детей, у молодых женщин. При нем обычно не бывает полноты, одутловатости лица.

У лиц, страдающих эпилепсией, дефицит фолиевой кислоты приводит к учащению и утяжелению приступов.

Фолиеводефицитная анемия встречается:

- у новорожденных;
- у лиц, употребляющих противосудорожные препараты (дифенин, люминал и т.д.);
- у лиц, злоупотребляющих алкоголем;
- беременных;
- у страдающих гемолитической анемией, у больных с тяжелым гемолитическим кризом.

Диагностика фолиеводефицитной анемии

Иммуноферментный метод: **в норме фолиевой кислоты содержится:**

- ◆ в сыворотке крови - 3 - 25 нг/мл,
- ◆ в эритроцитах - 100 - 425 нг/мл.

При дефиците фолиевой кислоты содержание ее в сыворотке и эритроцитах снижается;

При дефиците витамина B₁₂ содержание фолиевой кислоты в сыворотке чаще повышается, в эритроцитах - понижается (незначительно) или остается в норме.

Лечение

Проводится препаратами фолиевой кислоты
в дозе 5-10 мг/сут

Доза достаточна даже при нарушенном всасывании фолиевой кислоты.

При выявлении дефицита фолиевой кислоты во время беременности или лактации следует назначать ту же дозу препарата, а после нормализации кроветворения ее можно уменьшить до 1 мг/сут на весь период беременности и лактации.

Профилактика

Профилактика проводится у беременных, страдающих наследственными и приобретенными формами гемолитической анемии, талассемии.

Доза фолиевой кислоты при этом должна быть не более 5 мг/сут



A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as bright red, biconcave discs against a dark background. The cells are densely packed and vary slightly in focus and orientation.

**Вся сила в
гемоглобине !**

Спасибо за внимание!

Вопросы?