

# СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

- В этой лекции мы рассмотрим средства, влияющие на красный кровяной росток (применяющиеся для лечения больных при анемии) и на формирование лейкоцитов (стимуляторы и протекторы лейкопоэза).
- Анемия — это уменьшение общего количества гемоглобина, чаще всего проявляющееся уменьшением его концентрации в единице объема крови.
- Анемии бывают острые и хронические.
- **Физиологическая роль железа в организме.** В первую очередь роль железа определяется его активным участием в тканевом дыхании, являющемся непременным условием существования живой клетки. Железо входит в состав белков-хромопротеидов, обеспечивающих перенос электронов в цепи биологического окисления.

- К числу таких белков-хромопротеидов относятся цитохромоксидаза — фермент дыхательной цепи, непосредственно взаимодействующий с кислородом, а также цитохромы, локализованные в мембранах митохондрий и эндоплазматического ретикулума. В составе гема железо является одним из компонентов гемоглобина — универсальной молекулы, обеспечивающей связывание, транспорт и передачу кислорода клеткам различных органов и тканей, а также миоглобина — гемосодержащего белка мышечной ткани. Кроме того, железо участвует в ряде других биологически важных процессов, в частности, в процессах деления клеток, биосинтезе ДНК, коллагена, функциональной активности различных звеньев иммунной системы.

# ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

- У взрослого мужчины весом 70 кг содержится в среднем 4 г железа: в геме гемоглобина эритроцитов содержится 2500 мг, в запасах (ткани и паренхиматозные органы) - 1000 мг (у женщин около 300 мг), в миоглобине и дыхательных ферментах - 300 мг, в плазму поступают из разрушающихся стареющих эритроцитов и уходят для формирования эритронов 20 мг ежедневно, всасываются в кишечник и теряются ежедневно 1-2 мг.
- Железо в пище представлено железом гема и различными железосодержащими солями и комплексами. В растительной пище это металлопротеины, растворимое железо и различные хелаты, уменьшающие его всасывание.
- В мясной пище негемовое железо представлено ферритином, гемосидерином и цитратом железа.

- Комплексы железа с белком и углеводами обрабатываются кислым содержимым желудка и двенадцатиперстной кишки высвобождают железо в виде его солей. Основная масса железа пищи представлена как его закись трёх валентное железо), и любая соль окисного двухвалентного железа на воздухе спонтанно окисляется до закиси. В сильно кислой среде закись железа растворима, при ощелачивании желудочного содержимого (рН более 2) она превращается в нерастворимые полигидроксиды.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

- Препараты, регулирующие кроветворение, подразделяют на следующие группы.
- Средства, влияющие на эритропоэз
- Средства, стимулирующие эритропоэз
- 1. *Применяемые при гипохромной анемии*
- 1.1. При железодефицитной анемии
- 1.1.1. *Препараты железа закисного сульфат:*
  - Феррум Лек
  - Ферковен
  - Фитоферролактол
  - Ферроплекс
  - Ферроцерон
  - Фербитол.
- 1.1.2. *Препараты кобальта:*
  - Коамид
- 1.1.3. При анемии, возникающей при некоторых хронических заболеваниях:
  - Эпоэтин альфа
  - Эпоэтин бета
  - Гемостимулин.

■ **2. Применяемые при гиперхромной анемии:**

- Цианокобаламин
- Кислота фолиевая

**3. Средства угнетающие эритропоэз**

- Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32

**4. Средства, влияющие на лейкопоэз**

**4.1. Средства, стимулирующие лейкопоэз:**

- Натрия нуклеинат
- Пентоксил
- Молграмостим
- Филграстим

**5. Средства, угнетающие лейкопоэз:**

- Новэмбихин
- Миелосан
- Меркаптопурин
- Допан
- Тиофосфамид и др.

# Всасывание, распределение и выведение железа



- В двенадцатиперстной и тощей кишке происходит максимальное всасывание закиси (трехвалентного) железа в виде хелатов - они удерживают его в растворимой форме - аскорбат, цитрат и другие органические кислоты и аминокислоты. Окись железа всасывается лучше закиси. Железо в просвете кишки находится в форме закиси (трехвалентного железа), связанной с хелатами. Оно связывается с муцином и остается в растворимой форме при ощелачивании среды.
- Белки, связывающие железо, выявлены на мембране ворсинок тонкой кишки. Они представлены полипептидами интегрин. Другой белок - мобилферрин образует комплексы с интегрином, которые «складируют» железо в цитоплазме энтероцита для последующего транспорта в кровотоки.



- Двухвалентное железо лучше, чем трехвалентное, всасывается из просвета кишки, так как при существующем рН оно остается растворимым. Мобилферрин переносит железо внутри клетки. Мультиполипептидный комплекс мобилферрина молекулярной массой 520 кДа известен как параферритин (апоферритин). Он связывает трехвалентное железо, соединенное с мобилферрином, и флавинмонооксигеназу и В<sub>2</sub>-микроглобулин с помощью никотинамид-адениндинуклеотид-фосфата и переводит закисное трехвалентное железо в окисное двухвалентное.

- Железо гема всасывается из мяса более эффективно, чем неорганическое железо растительной пищи, и по другому механизму. Поэтому железодефицитные анемии реже встречаются в странах, где мясо существенно представлено в рационе. Через энтероциты железо, связанное с трансферрином поступает в кровоток.
- **При дефиците железа всасывание его повышается!**
- Трансферрин наиболее интенсивно синтезируется при анемии, что обеспечивает лучшее всасывание железа. Белок переносит железо только один раз, следующие молекулы железа несут новые молекулы белка-переносчика. На их синтез нужно 4-6 часов, поэтому более частый прием препаратов железа не увеличивает его всасывания, а увеличивает количество невсосавшегося железа в кишечнике и опасность возникновения побочных эффектов.

■ Депонируется железо в организме в виде белков ферритина (большая часть) и гемосидерина. Ферритин представляет собой окись/гидроокись железа, заключенную в белковую оболочку, — апоферритин. Он обнаруживается практически во всех клетках, обеспечивая легкодоступный резерв для синтеза железосодержащих соединений и представляя железо в растворимой, неионной, нетоксичной форме. Наиболее богаты ферритином клетки-предшественники эритроцитов в костном мозге, макрофаги и ретикулоэндотелиальные клетки печени. Гемосидерин обнаруживается в макрофагах костного мозга и селезенки, клетках печени. Его рассматривают как уменьшенную форму ферритина, в которой молекулы потеряли часть белковой оболочки и сгруппировались вместе. Скорость мобилизации железа из гемосидерина более медленная, чем из ферритина. При избытке железа в организме возрастает его доля, депонируемая в печени в виде гемосидерина.

- Трансферрин связывается с клетками при помощи рецепторов к нему, расположенных на мембранах всех клеток, кроме зрелых эритроцитов. Для клинических целей уровень трансферрина в плазме выражается в количестве железа, которое он может связать - это так называемая общая железосвязывающая способность плазмы. Уровень железа в плазме около 18 мкмоль/литр, а общая железосвязывающая способность 56 мкм/л, то есть трансферрин насыщен железом на 30%. При полном насыщении трансферрина в плазме начинает определяться низкомолекулярное железо; оно откладывается в печени и поджелудочной железе, вызывая их повреждение.
- Эритроциты циркулируют 120 дней, постепенно разрушаясь и возвращая железо гема в запасы и трансферрин. Физиологические потери железа приходятся на потерю через желудочно-кишечный тракт (не более 2 мл крови - не более 2 мг железа за сутки по определению с радиоактивным хромом), на менструации у женщин (около 30-40 мл в сутки), на одну беременность, роды и лактацию - 800 мг. Таким образом, из пищи всасывается 1-1,5 мг железа в сутки, что при полном здоровье обеспечивает потребности взрослого человека.

# Причины железодефицитной анемии

- 1. Недостаточное поступление железа в организм,
- 2. Повышенная потребность в железе,
- 3. Повышенные потери железа.

## Ранними признаками развивающегося дефицита железа являются:

- слабость, повышенная утомляемость,
- беспокойство, недостаточная концентрация внимания,
- снижение трудоспособности,
- психологическая лабильность,
- головные боли по утрам,
- пониженный аппетит,
- повышенная предрасположенность к инфекциям.

# Клинические признаки недостатка железа

- Ангулярный стоматит (или заеда) - трещины и эрозии в углах рта,
- Атрофия сосочков языка,
- Дисфагия - расстройство глотания,
- Атрофический гастрит,
- Нарушение процессов кишечного всасывания,
- Извращение вкуса и обоняния,
- Ломкость ногтей,
- Койлонихия - дистрофия ногтей, при которой ногтевые пластинки становятся вогнутыми,
- Снижение местного иммунитета (повышенная заболеваемость острыми кишечными и респираторными инфекциями),
- Астеноневротические нарушения,
- Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипотония.

- Диагноз подтверждается при лабораторном исследовании. Обращают внимание на форму и размеры эритроцитов. Для железодефицитной анемии характерны: снижение содержания гемоглобина в эритроцитах, уменьшение размеров эритроцитов, неодинаковые их размеры, разная форма.
- Обязательно оценивают запасы железа в организме по совокупности трех показателей: уровню железа, ферритина и трансферрина в сыворотки крови.
- По степени тяжести железодефицитную анемию подразделяют на:
  - легкую (уровень гемоглобина 110-90 г/л);
  - среднюю (уровень гемоглобина 90-70 г/л);
  - тяжелую (уровень гемоглобина менее 70 г/л);
- В норме уровень гемоглобина не менее 120 г/л (у женщин) и не менее 130 г/л (у мужчин).

## Основными принципами лечения препаратами железа для приема внутрь являются следующие:

1. Назначение в адекватной дозе,
2. Для солевых – назначение препаратов, содержащих вещества, усиливающие всасывание железа,
3. Избегать одновременного приёма пищевых веществ и лекарственных препаратов, уменьшающих всасывание железа,
4. Достаточная продолжительность насыщающего курса терапии (не менее 1-1,5 мес).
5. Необходимость проведения поддерживающей терапии ПЖ после нормализации показателей гемоглобина.



- **Основные лекарственные препараты железа для приема внутрь** подразделяются на препараты двухвалентного железа (соли железа) и трехвалентного железа (гидроксид-полимальтозные комплексы).
- Препараты, содержащие двухвалентное железо Fe (II): железа сульфат, железа fumarат, железа хлорид, железа глюконат (фенюльс, тардиферон, ферроплекс). Различные препараты содержат разное количество железа, способность которого к усвоению неодинакова: 12-16% — у железа сульфата, 7-9% — у железа лактата, 5-6% — у железа хлорида, 14-16% — у железа fumarата, 20-22% — у железа глюконата.

- Ряд комплексных препаратов Fe (II) содержат мукопротеазу, предотвращают раздражение слизистой ЖКТ ионами железа, способствуют медленному высвобождению ионов железа, повышают его биодоступность и улучшают переносимость.
- Препараты двухвалентного железа обладают рядом общих недостатков: могут вызывать у пациентов потемнение зубов и десен, диспептические явления (тошноту, рвоту, боли в эпигастрии, запоры, поносы), аллергические реакции по типу крапивницы.
- При передозировке препаратов Fe (II) возможны случаи отравления, особенно у детей, что связано с активацией процессов свободно-радикального окисления и гиперпродукцией активных радикалов. Это приводит к метаболическим и функциональным нарушениям в организме, в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

- Препараты, содержащие трехвалентное железо Fe (III): мальтофер, феррум-лек. Трехвалентное железо практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Иммуобилизация Fe (III) на аминокислотах обеспечивает его стойкость к гидролизу в ЖКТ и высокую биодоступность, благодаря медленному высвобождению лекарственного вещества и более полной его абсорбции, а также отсутствие диспептических явлений. Комплексные органические соединения Fe (III) с рядом аминокислот, мальтозой существенно менее токсичны, чем Fe (II), но не менее эффективны.

- Выделяют также поликомпонентные препараты, содержащие наряду с ионами железа дополнительные вещества, способствующие эритропоэзу (витамины группы В — В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>); стимулирующие всасывание железа (аскорбиновая кислота, янтарная кислота, аминокислоты); поливитаминные препараты, содержащие железо.
- **Особенности приема**
- Учитывая, что при развитии особенно тяжелой степени тяжести ЖДА всасывание железа увеличивается по сравнению с нормой и составляет 25-30% (при нормальных запасах железа - всего 3-7%), необходимо назначать от 90 до 300 мг двухвалентного железа в сутки. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается.

- Входящие в состав многих солевых препаратов аскорбиновая кислота, цистеин, фруктоза, усиливают всасывание железа.
- Необходимо учитывать, что всасывание железа из солевых препаратов может уменьшаться под влиянием некоторых содержащихся в пище веществ (фосфорная кислота, соли, кальций, фитин, танин), а также при одновременном применении ряда медикаментов (тетрациклины, антациды).
- Для лучшей переносимости препараты железа следует принимать во время еды. В то же время всасывание железа лучше при приеме лекарственных препаратов перед едой.
- Не следует назначать препараты железа детям на фоне воспалительных процессов (ОРВИ, ангина, пневмония и др.), так как в этом случае железо аккумулируется в очаге инфекции и не используется по назначению.

- Пероральные препараты железа следует принимать с интервалом не менее 4 часов.
- Таблетки и драже, содержащие железо, не разжевывать!
- После приема препаратов железа следует полоскать рот, а жидкие препараты (сиropy, растворы для внутреннего применения) лучше применять через трубочку.
- Прием препаратов железа внутрь приводит к потемнению кала и может дать ложноположительные результаты проб на скрытую кровь.
- Одновременное назначение препаратов железа внутрь и парентерально (внутримышечно и/или внутривенно) должно быть полностью исключено!
- Парентеральное введение препаратов железа следует производить только в стационаре!
- Достоверное повышение уровня гемоглобина отмечается в большинстве случаев через 3-4 недели от начала лечения, ретикулоцитарный криз - в течение 1 недели.
- Среди побочных проявлений при приеме препаратов железа внутрь наиболее часто возникают тошнота, анорексия, металлический вкус во рту, запоры, реже - поносы.
- Диспептические расстройства могут уменьшаться при приеме препаратов после еды или уменьшении дозы.

# Лечение препаратами железа для парентерального введения

- Препараты железа могут применяться парентерально при следующих клинических ситуациях:
  1. Нарушение всасывания при патологии кишечника,
  2. Обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки,
  3. Непереносимость ПЖ для приема внутрь , не позволяющая дальнейшее продолжение лечения,
  4. Необходимость более быстрого насыщения организма железом, например, у больных ЖДА, которым предстоят оперативные вмешательства.
- **Фолиево- и В<sub>12</sub>-дефицитная анемия**
- **Анемия вследствие дефицита фолиевой кислоты** относится, как и В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, к группе мегалобластных анемий. Типичным для развития фолиеводефицитной анемии является младший детский возраст, в то время как дефицит витамина В<sub>12</sub> - чаще встречается у людей в возрасте старше 40 лет.

## Биологическая роль фолиевой кислоты

- Фолиевая кислота участвует в синтезе нуклеиновых кислот, необходимых для жизни, и в первую очередь для нормального деления клеток. Близкое к фолиевой кислоте место в обмене в клетках занимает и витамин В<sub>12</sub>, однако его действие реализуется через производные фолиевой кислоты.
- Наиболее частой причиной развития дефицита фолиевой кислоты у детей является вскармливание козьим молоком, в котором этого витамина мало, эта ситуация является классической. Дефицит фолиевой кислоты может развиться также при длительном лечении противосудорожными препаратами, особенно производными вальпроевой кислоты (например, депакином), фенобарбиталом, а также при нарушении всасывания в тонком кишечнике, например, при целиакии.



- Дефицит фолиевой кислоты может сформироваться при гемолитической врожденной анемии например, при наследственном микросфероцитозе. У взрослых дефицит фолиевой кислоты встречается гораздо реже. Это возможно при беременности вследствие повышенного расхода витамина, а также после обширных операций на желудке и кишечнике, при алкоголизме. Фолиеводефицитная анемия также может развиваться при длительном приёме некоторых химиопрепаратов, особенно метотрексата, который в последнее время применяется в лечении не только опухолей, но и системных заболеваний соединительной ткани, например, ревматоидного артрита.
- **Внешние проявления** дефицита фолиевой кислоты не имеют, в отличие от дефицита витамина В<sub>12</sub>, особых характерных признаков - жалобы обусловлены главным образом снижением гемоглобина (слабость, утомляемость при нагрузках), причём характерные для дефицита железа необычные вкусовые пристрастия также отсутствуют. Обнаруживается гиперхромная анемия, макроцитарная, со снижением количества ретикулоцитов.

- **Лечение** проводится фолиевой кислотой в таблетках (1 мг), суточная доза препарата обычно составляет 2-5 мг, но может быть повышена до 15 мг (например, при заболеваниях с нарушением всасывания в кишечнике).
- **Профилактика** дефицита фолиевой кислоты целесообразна при врождённой гемолитической анемии, талассемиях, а также при длительном многолетнем лечении противосудорожными препаратами. Как правило, рекомендуется профилактический приём фолиевой кислоты при беременности.

# **V<sub>12</sub> дефицит**

- В пище витамин V<sub>12</sub> содержится в продуктах животного происхождения. В желудке он связывается с внутренним фактором Кастла и всасывается в тонком кишечнике. В дальнейшем витамин соединяется с транскобаламином, который доставляет его к тканям. Дефицит витамина V<sub>12</sub> вызывает мегобластную анемию, дегенеративные заболевания ЦНС, изменения в слизистой ЖКТ.
- Витамин V<sub>12</sub> обладает иммунорегуляторным действием, стимулирует обменные процессы, кроветворение, рост, трофику тканей, липотропное действие, холеритическое действие, регулирует функциональное состояние нервной системы, стимулирует образование антител, повышает резистентность организма.

- Суточная потребность в этом витамине составляет 1 мкг, существует кишечечно-печеночная рециркуляция  $B_{12}$ . Часть витамина синтезируется микрофлорой в толстой кишке, откуда он не всасывается.
- Препараты, содержащие витамин  $B_{12}$  - цианокобаламин, кобамамид, гидроксикобаламин. Побочные эффекты: повышение свертываемости крови, тахикардия, боли в области сердца. Противопоказаны при тромбозах, эритремии, а также с профилактической целью людям старше 45 лет (парентерально). Не смешивать в одном шприце с другими препаратами.

# Стимуляторы лейкопоэза

- Эти препараты классифицируются одновременно по двум признакам: химический состав субстанции, составляющей основу препарата, и показатели иммунной системы, наиболее достоверно и стабильно изменяющиеся при его воздействии.
- Вещества, оказывающие влияние на неспецифическую резистентность организма (метилурацил, рибомунил, лейкоген, препараты растительных адаптогенов),
- Препараты, преимущественно воздействующие на Т-клеточное звено иммунитета (тималин, тактивин, тимоген),
- Препараты преимущественно воздействующие на В-клеточное звено иммунитета (силенин, даларгин),
- Препараты одновременно воздействующие на Т и В-клеточные звенья иммунитета (деринат, витамины, антиоксиданты, антигипоксанты).
- Препараты, преимущественно воздействующие на фагоцитарную активность (нуклеинат натрия, пентоксил),
- Препараты, воздействующие на интерфероновый статус (интерфероны и индукторы интерферона).
- Протекторы лейкопоэза (колоние-стимулирующие факторы).

- **Метилурацил.** По химическому строению метилурацил относится к производным пиримидина.
- Характерной особенностью соединений этого ряда является стимуляция эритро- и особенно лейкопоэза.
- Согласно экспериментальным данным, ряд препаратов этой группы (метилурацил, пентоксил и др.) обладает анаболической и антикатаболической активностью. Эти препараты ускоряют процессы клеточной регенерации; ускоряют заживление ран, стимулируют клеточные и гуморальные факторы защиты. Они оказывают также противовоспалительное действие.

- **Механизм действия:** участие в переносе метильных остатков при синтезе нуклеиновых кислот.
- Как стимулятор лейкопоза метилурацил назначают при агранулоцитарной ангине, алиментарно-токсической алейкии, хроническом отравлении, лейкопении в результате химиотерапии злокачественных новообразований, при рентгено- и радиотерапии, при других состояниях, сопровождающихся лейкопенией. Необходимо учитывать, что метилурацил, как и другие стимуляторы лейкопоза, целесообразно применять при легких формах лейкопении. При поражениях средней тяжести применение стимуляторов кроветворения показано лишь в случае возобновлений нарушенной регенерации кровяных клеток; при тяжелых поражениях кроветворной системы метилурацил не применяют. Назначают его также при вяло заживающих ранах, ожогах, переломах костей. Имеются данные об эффективности метилурацила при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и хроническом гастрите. Полагают, что терапевтический эффект связан с нормализацией нуклеинового обмена в слизистой оболочке. Применяют также при гепатитах, панкреатитах.

- Метилурацил обычно хорошо переносится, при введении свечей в прямую кишку иногда ощущается кратковременное легкое жжение; при приеме внутрь возможны аллергические кожные реакции (уртикарная сыпь), иногда головная боль, головокружение. Препарат противопоказан при острых и хронических лейкемических формах лейкоза (особенно миелоидных), лимфогранулематозе, злокачественных заболеваниях костного мозга.