

АНЕМИИ

Клинико – лабораторный синдром, характеризующийся уменьшением общего содержания гемоглобина и снижением его концентрации в единице объема крови, при одновременном уменьшении количества или общего объема эритроцитов

Анемии (определение)

- Термин «Анемия» без детализации не определяет конкретного заболевания, а указывает на изменения в анализе крови, т.е. «Анемия» – один из симптомов патологических состояний
- Распространенность: 150-160 на 100 тыс. населения (ВОЗ, 2005)

Анемии

Причины:

- врожденные
- приобретенные
- наследственные

Методы

обследования:

- клиническое обследование больного (анамнез, физикальное обследование)
- адекватные лабораторные тесты

Анемии

АНАМНЕЗ

- Семейный анамнез
- Прием лекарственных препаратов
- Лихорадка (интоксикация, инфекция)
- Изменение массы тела
- Общие неспецифические симптомы (усталость, недомогание, слабость, апатия)

Анемии

Обследование

- Кожа
- Глаза
- Рот
- Лимфатические узлы
- Грудная клетка
- Печень
- Селезенка

АНЕМИИ (обследование)

□ Лимфатические узлы:

У взрослых в норме м.б. незначительное увеличение(р-р чечевичцы) подчелюстных, паховых л/у.

У детей в норме незначительное увеличение паховых, подчелюстных, подмышечных л/у.

Анемии (клинические проявления)

- Степень снижения кислород-насыщающей способности крови
- Степень изменения общего объема крови
- Время, при котором развиваются факторы 1 и 2
- Проявлений основного заболевания, которое приводит к развитию анемии
- Способности сердечно-сосудистой и дыхательной систем компенсировать анемию

Анемии (клиника)

Респираторные и
циркуляторные
симптомы,
метаболические
изменения

- При быстром развитии анемии - выраженная одышка, тахикардия, бледность, головокружение, резкая слабость
- При хронической – умеренная одышка

Анемии (клиника)

Кардиальные симптомы

- Шумы в сердце
(функциональные)
- ЭКГ – изменения
- аритмии

Анемии (клиника)

Нервная система

- Головная боль
- Головокружение
- Слабость
- Скотомы
- Снижение умственной концентрации
- Сонливость
- Беспокойство
- Мышечная слабость
- Парестезии (периферическая нейропатия)

Анемии (клиника)

Желудочно-кишечная система

- Глосситы и атрофия сосочков языка
- Болезненность, изъязвление слизистых, некротические изменения слизистой рта и носоглотки
- дисфагия

Анемии (клиника)

Мочеполовая
система

- Легкая протеинурия
- гематурия

Анемии (ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНОГО С АНЕМИЕЙ)

□ Гематологические

- Гематокрит
- Концентрация гемоглобина
- Количество эритроцитов
- Количество лейкоцитов
- Количество ретикулоцитов
- Количество тромбоцитов
- Эритроцитарное распределение (RDW), СОЭ
- Лейкоцитарная формула

□ Сыворотка и плазма

- Креатинин, если мочевины повышена
- Билирубин
- Белки
- Железосвязывающая способность
- Ферритин
- железо

Анемии (ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНОГО С АНЕМИЕЙ)

□ Анализ мочи

Цвет, рН, прозрачность, удельный вес

Белок

Билирубин

Эритроциты

Микроскопическое исследование осадка

□ Стул

Цвет, консистенция
Оккультные кровотечения
Исследование на яйца глист

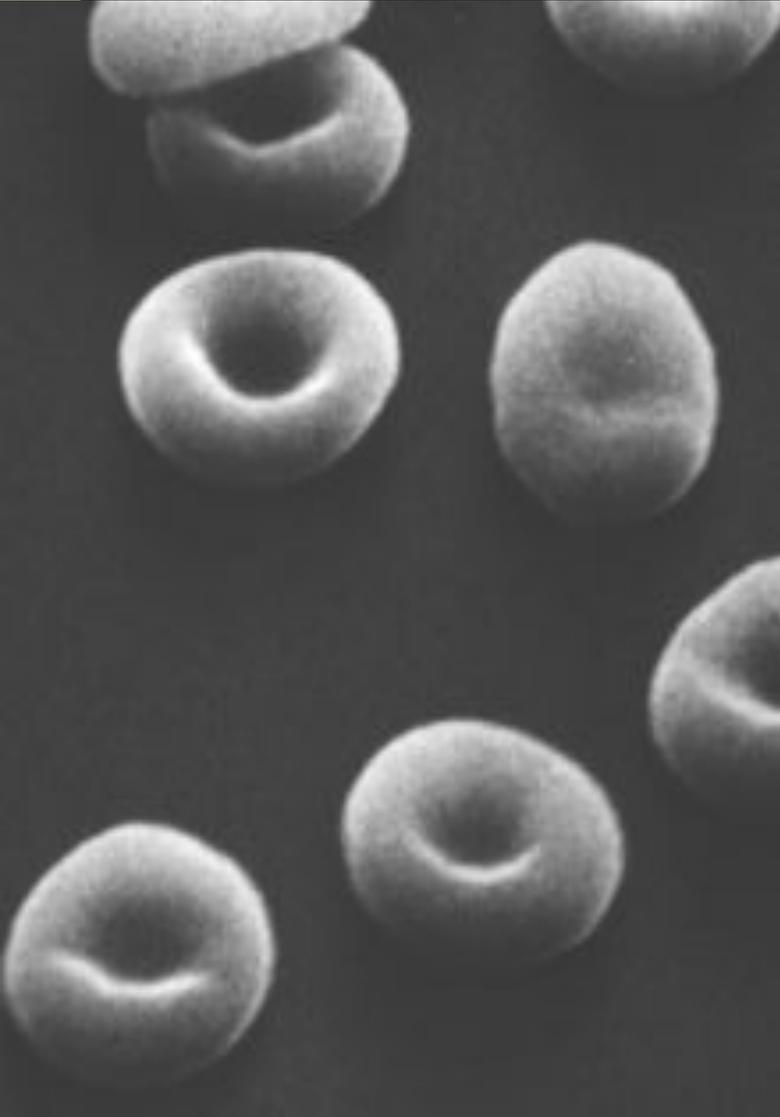
**!!! РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОБХОДИМО СОПОСТОВЛЯТЬ С ДАННЫМИ
ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ТОГО ЖЕ ВОЗРАСТА И ПОЛА**

Анемии (показатели гемограммы у здоровых лиц)

- Эритроциты - у мужчин в 1 мкл 4-5,5 млн ; у женщин 3,9-4,7
- Гемоглобин - у мужчин 130-160г/л ; у женщин 120-150*
- Цветовой показатель - 0,86-1,05
- **MCV** - (Средний объем эритроцитов fl/эрит.)88.0(80,0-96,1)*
- **MCH** - (Среднее содержание Hb в эр. пг/эр.)30,4 (27,5-33,2)*
- **MCHC** - (Средняя концентрация Hb в эр. %)34,4 (33,4-35,5)*
- Гематокрит - у мужчин 40- 48%, у женщин 36-48%
- Лейкоциты - у мужчин 4,5-9,0; у женщин - 4,4-10,3*
- Тромбоциты - у мужчин 180-350; у женщин 150-450*
- СОЭ мм/час у мужчин 1-10; у женщин - 2-15

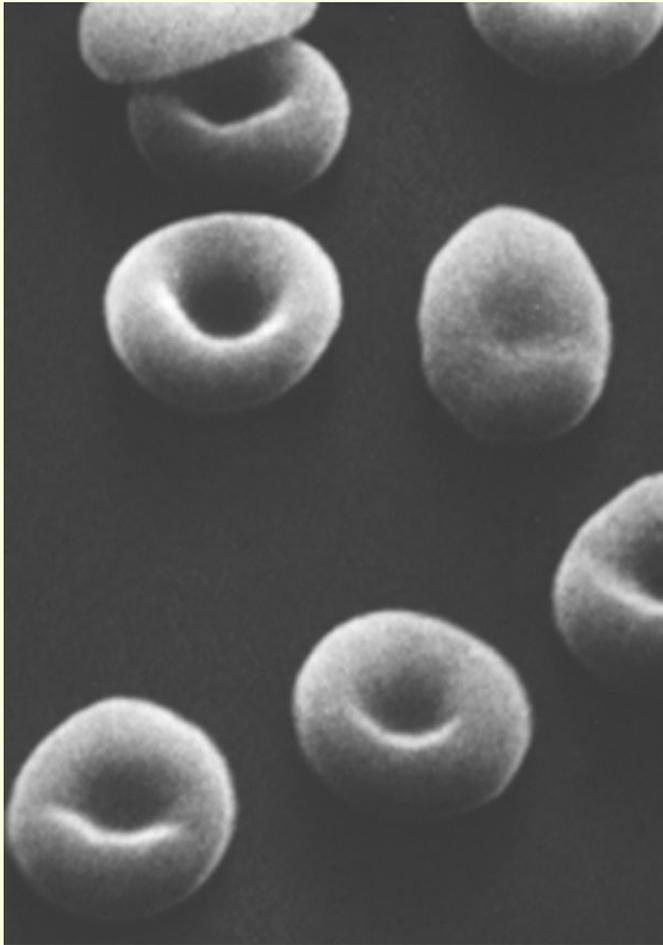
*показатели крови при использовании автоматического анализатора.

Эритроциты - МОРФОЛОГИЯ



- Основная масса клеток крови - 50%
- 95% Hb + 5% прочих веществ
 - период жизни - 120 дней
 - в сутки вырабатывается $2 \cdot 10^{11}$
 - в сутки обновляется 1% или 1/120 пула всех Эр.
 - в течение 1 секунды в кровотоке поступает 2 млн
 - у мужчин в 1 мкл крови 4-5,5 млн

Эритроциты (функции)



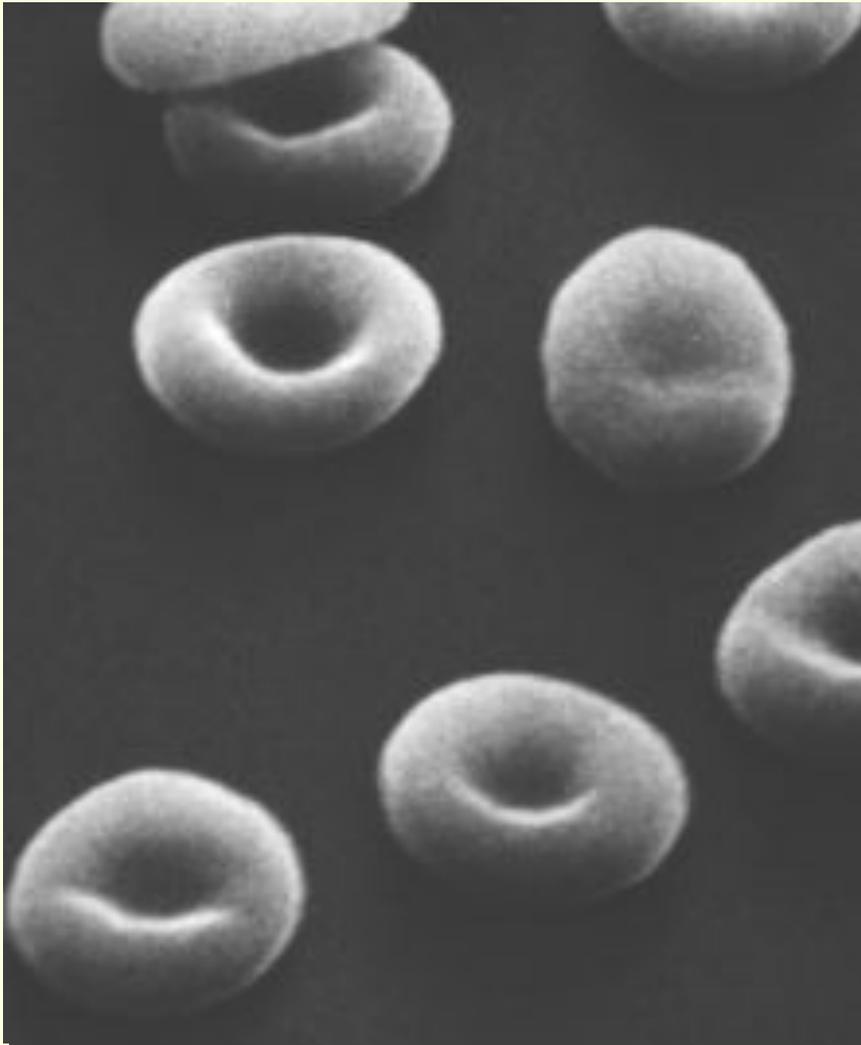
Основная функция – дыхание тканей (перенос O_2)

также:

- гемостаз
- ферментные системы
- КОС крови и ионное равновесие плазмы
- адсорбция и транспортировка аминокислот, антител, токсинов и лекарственных веществ

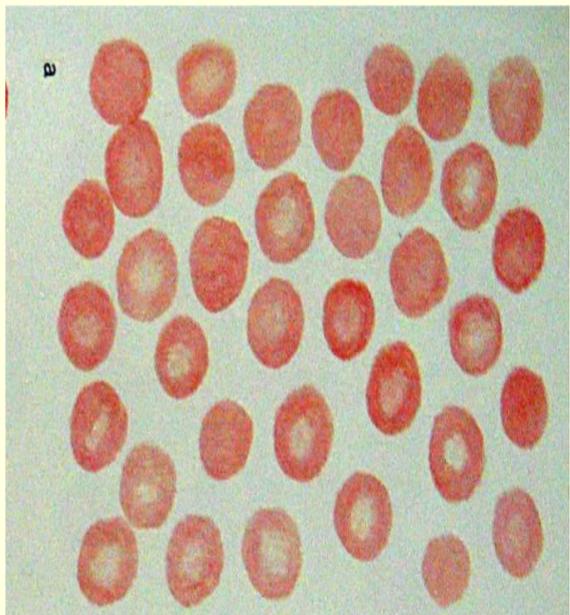
- иммунитет
- у женщин 3,9-4,7 млн
- На поверхности эритроцитов - агглютиноген Rh-фактор, присутствует у 86% людей, у 14% отсутствует

Эритроциты

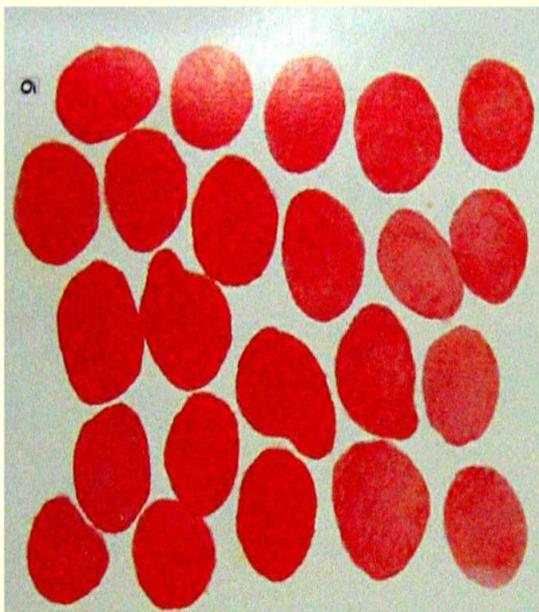


- Эритроциты человека - безъядерные клетки
- Форма двояковогнутых дисков (дискоциты)
 - *наибольшая площадь поверхности по отношению к объёму*
 - *наилучший газообмен*
- Средний объем Эр
MCV = 84-95
- Диаметр = 7,1-7,9 мкм

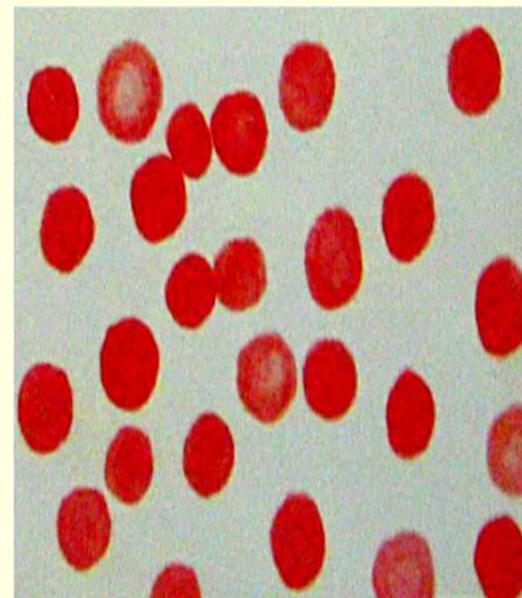
Формы эритроцитов



Нормоциты 75%
d 7,1-7,9 мкм



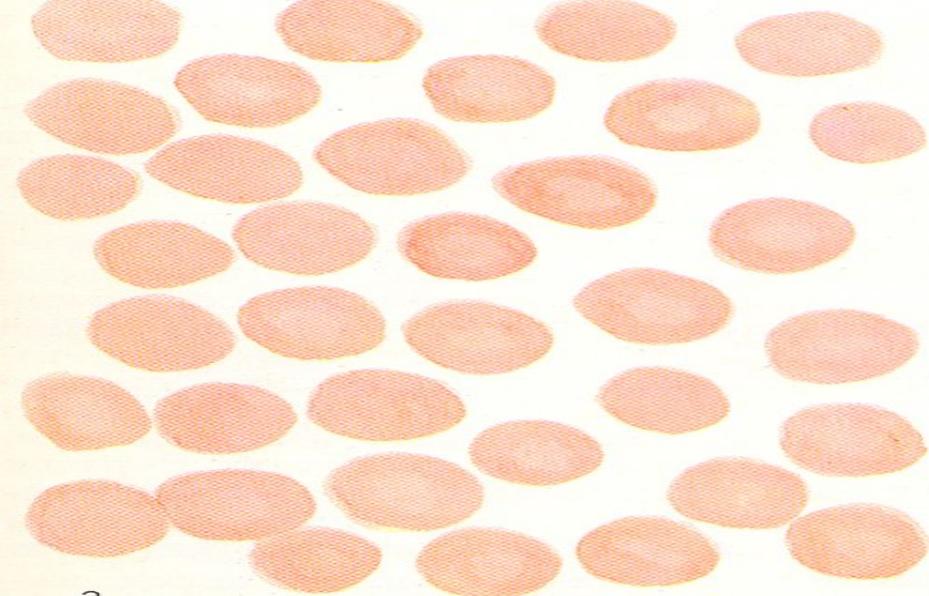
Макроциты 12,5%
d > 8 мкм



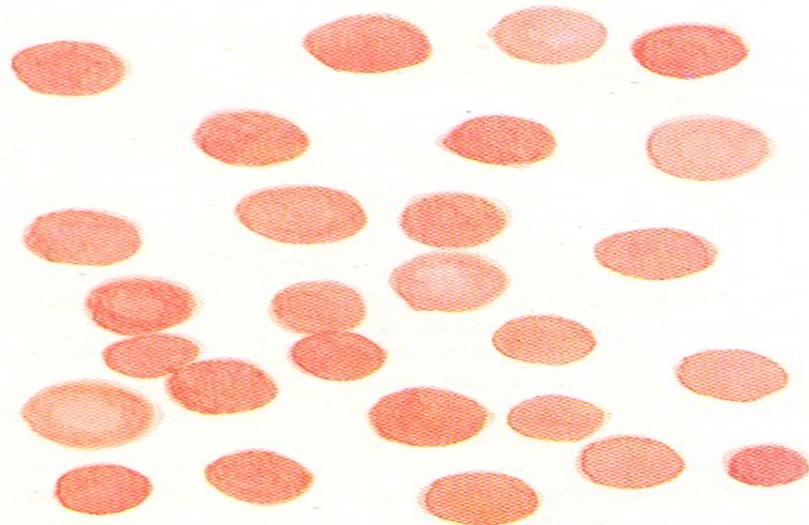
Микроциты 12,5%
d < 7 мкм

ЭРИТРОЦИТЫ (морфология)

- АНИЗОЦИТОЗ (размеры)
- ПОЙКИЛОЦИТОЗ (форма)
- ПОЛИХРОМАЗИЯ (окраска)
- (RDW) Эритроцитарное распределение



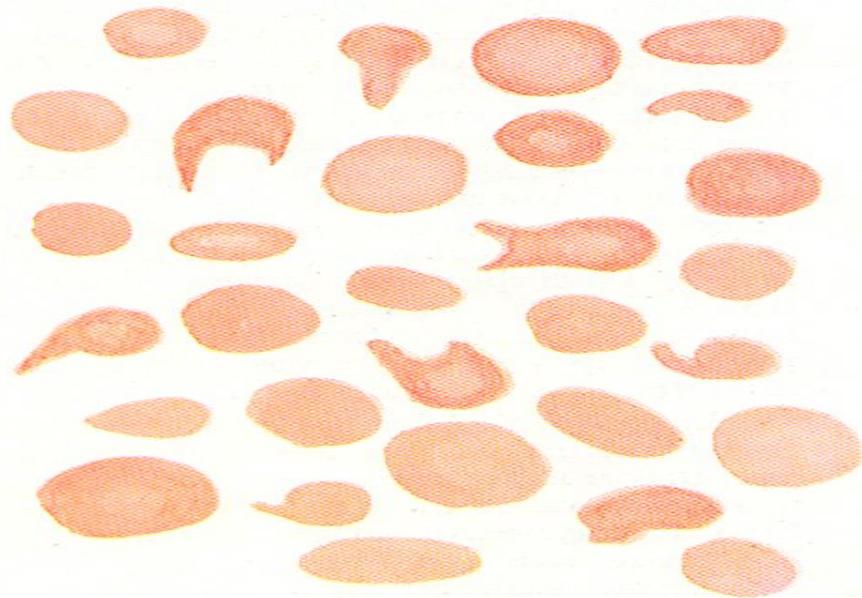
а Нормальные эритроциты



б Микроциты



в Мегалоциты



г Пойкилоциты, анизоциты

7. Нормальные и патологические эритроциты.
а — нормальные эритроциты; б — мегалоциты;
в — микросфероциты; г — пойкилоциты, анизоциты,
макроциты, микроциты

Гемоглобин

(от греч. haima- кровь и лат. globus-шар)

- Сложный белок (металлопротеин)
- Дыхательный пигмент
- Придает красный цвет Эр
- В 1 Эр - 280 млн молекул Hb

Функции:

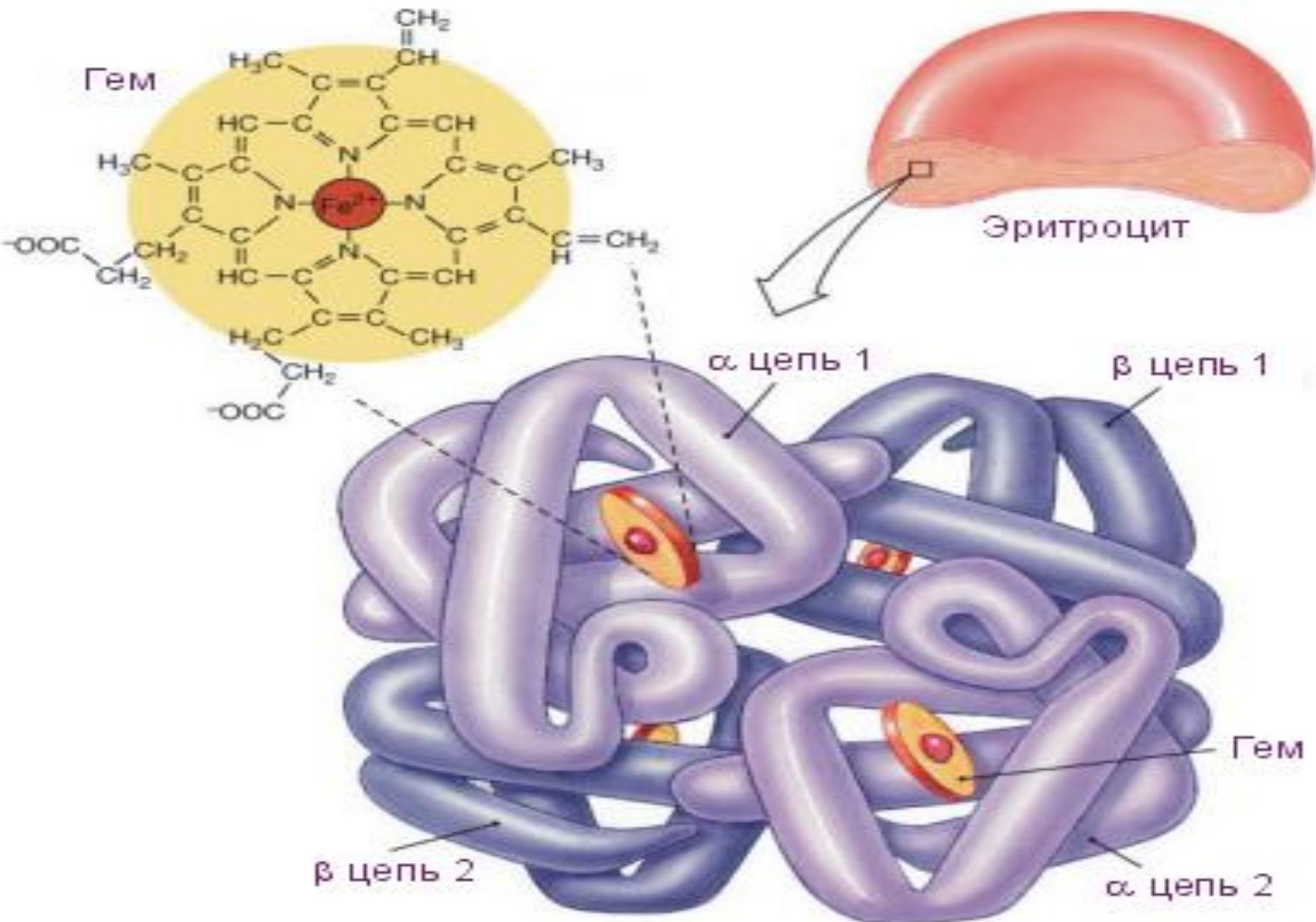
- транспорт O_2 от легких к тканям (600 л/сутки)
- регуляция КОС крови

Молекула:

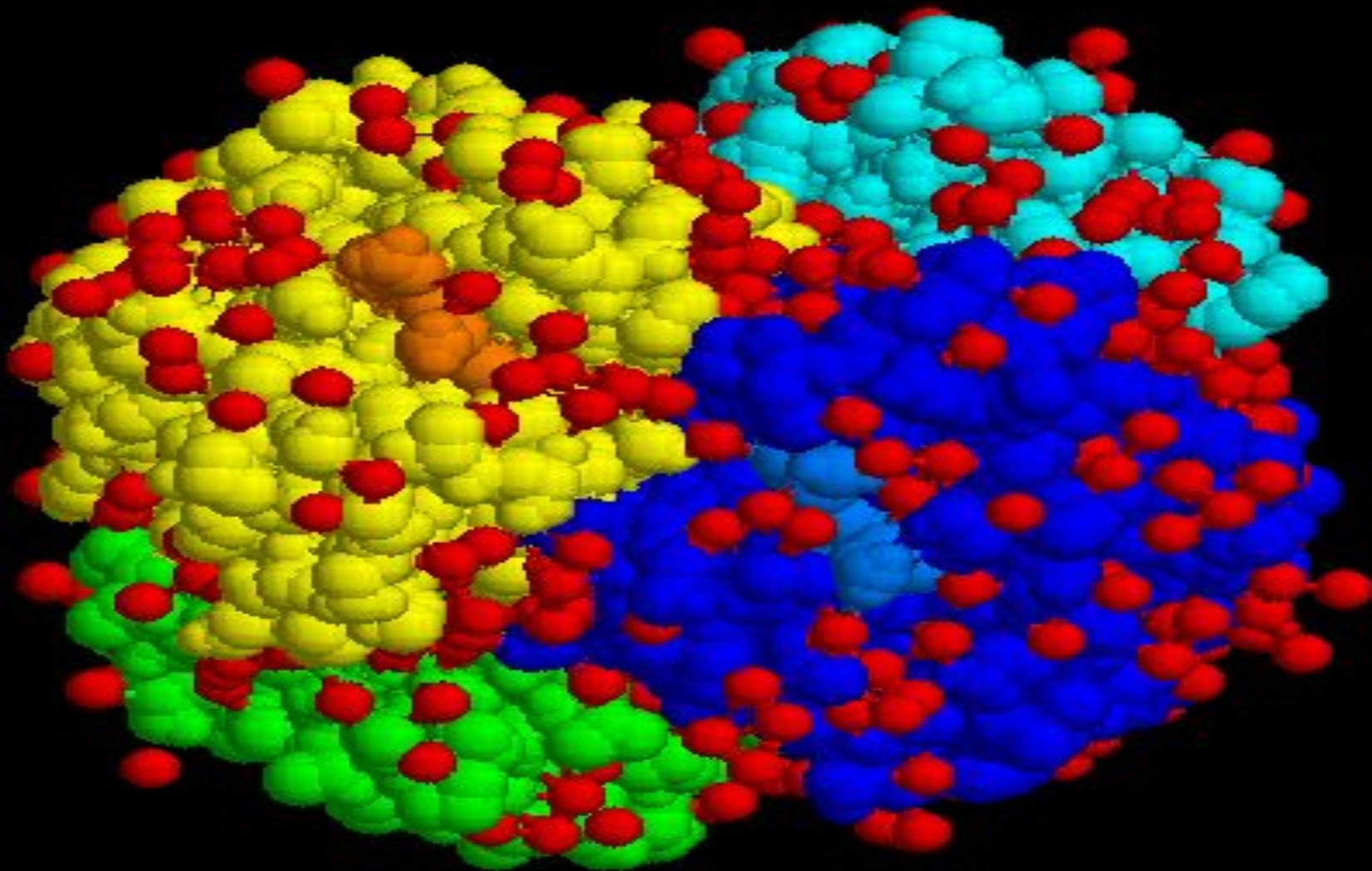
- ГЕМ (4% от всего Hb): комплексное соединение протопорфирина IX с Fe
- ГЛОБИН: белок, более 140 АК

Гемоглобин

- старые погибшие Эр фагоцитируются клетками РЭС →
 - перевариваются в лизосомах →
 - распад гемоглобина →
 - образование жёлчного пигмента билирубина →
 - в печени, кишечнике и почках уробилин →
 - выводится с калом и мочой
-
- Fe, освобождающееся при распаде гема, снова используется для синтеза железосодержащих белков



Молекула гемоглобина



Компьютерная модель молекулы гемоглобина

Цветной Показатель

- Характеризует степень насыщения гемоглобином каждого Эр
- Можно вычислить, зная содержание гемоглобина в исследуемой крови и количество эритроцитов в 1 мкл этой же крови
- $ЦП = (Hb \text{ (г/л)} / \text{первые три цифры от числа Эр.млн}) \times 3$

Гематокрит

- Соотношение между объемом форменных элементов крови и объемом плазмы

В норме:

- у мужчин 40- 48%
- у женщин 36-48%

Миелограмма

- **Исследование костного мозга** имеет решающее значение для установления диагноза и определения тактики лечения анемий.

КОСТНЫЙ МОЗГ

- До 30 % в норме у взрослых - жировая ткань
- Гребни подвздошных костей, проксимальные отделы трубчатых костей, грудина – функционирующий костный мозг

Факторы, влияющие на количество эритроцитов

Возраст:

- у новорожденных выше, после 14 лет - как у взрослых
- в старческом возрасте кол-во Эр не изменяется

Гормоны и эритропоэз:

- андрогены, АКТГ, гормон роста, тироксин ↑
- эстрогены ↓

Физическая и эмоциональная нагрузка: повышает

Положение тела: при взятии крови в положении лежа число Эр на 5-5,7% ниже, чем в положении стоя

Концентрация крови: гиповолемия – повышение

Гипоксия: стимул к повышению эритропоэтической активности

Эритропоэтины: созревание эритроцитов (↑ синтез Hb, способствуют освобождению ретикулоцитов из костного мозга)

- ретикулоцит – молодой Эр 2-12%

Классификаций Анемий более чем достаточно!

- По патогенезу
- По размерам Эр
- По содержанию Hb
- По уровню Hb / Степени тяжести
- ...

Создание «идеальной» классификации Анемий, удовлетворяющей все потребности и запросы клиницистов, маловероятно или даже невозможно

По патогенезу

- I Вследствие кровопотери
 - Острая постгеморрагическая
 - Хроническая постгеморрагическая
- II Гемолитические
 - Приобретенные
 - Наследственные
- III Вследствие нарушения синтеза гемоглобина и обмена железа
 - Микроцитарные
 - ЖДА
 - При нарушении транспорта железа
 - При нарушении утилизации железа
 - При нарушении реутилизации железа
 - Нормохромно-нормоцитарные
 - Гиперпролиферативные
 - Обусловленные костномозговой недостаточностью
 - Метапластические
 - Дизэритропоэтическая
 - Макроцитарные (дефицитные)
 - В12
 - Фолиево-
 - другие (Медь, Витамин С ...)

По патогенезу

- I Вследствие кровопотери
- II Гемолитические
 - генетические, конституциональные
 - экзогенные
- III При нарушении процессов эритропоэза
 - дефицитные
 - нарушение деятельности КМ
- IV При нарушении образования Hb
 - ЖДА
 - белководефицитные
 - другие (Медь, Витамин С ...)

По патогенезу

- I Вследствие кровопотери
 - острая постгеморрагическая
 - хроническая постгеморрагическая
- II Вследствие нарушения образования эритроцитов
 - апластические
 - мегалобластические
 - сидеробластные
 - ЖДА
- III Вследствие повышенного разрушения эритроцитов
 - гемолитические

По патогенезу (МКБ-10)

- I Вследствие кровопотери
 - острая постгеморрагическая
 - хроническая постгеморрагическая
- II Вследствие нарушения синтеза Hb и обмена Fe
 - Микроцитарные
 - ЖДА
 - при нарушении транспортировки Fe (атрансферритинемия)
 - при нарушении утилизации Fe (сидеробластная)
 - при нарушении реутилизации Fe (А. хр. заболеваний)
 - Нормохромно-нормоцитарные
 - гиперпролиферативные (б-ни почек, гипотиреоз ...)
 - при КМ-недостаточности (апластическая, миелопластическая)
 - Макроцитарные
 - В12
 - Фолиево-
 - другие (Медь, Витамин С ...)
- III Гемолитические
 - Приобретенные
 - изоиммунные
 - аутоиммунные
 - пароксизмальная ночная гемоглобинурия
 - Наследственные
 - при нарушении структуры мембраны Эр (сферо-, эллипсоцитоз)
 - при недостаточности ферментов в Эр (Глю-6-ФДГ, пируваткиназы)
 - при нарушении синтеза Hb (серповидноклеточная, талассемия)

Морфологическая классификация (по размерам Эр.)

- Нормоцитарная (кровотечения, некоторые инфекции, гемолитические, апластические)
- Макроцитарная (токсические - уремия, цирроз печени)
- Микроцитарная (ЖДА, генетически обусловленные, некоторые гемолитические)
- Мегалоцитарная (при отсутствии антианемического фактора - витамина В₁₂)

Морфологическая классификация (по содержанию Hb)

- Гиперхромная (ЦП > 1,05) - при некоторых гемолитических формах, при отсутствии антианемического фактора (витамина В₁₂), при интоксикациях
- Гипохромная (ЦП < 0,85) - при хронических кровотечениях, при дефиците Fe, при инфекционно-токсических формах
- Нормохромная (ЦП около = 1) - при острых кровотечениях, при некоторых гемолитических формах, при инфекционно-токсических формах

По степени тяжести / Уровню Hb

- Легкие ($Hb > 100-110$ г/л)
- Средней тяжести (Hb 80-100 г/л)
- Тяжелые ($Hb < 75$ г/л)

I. Постгеморрагические анемии

ОСТРЫЕ:

- Кровопотеря единовременно более 500 мл
- \downarrow Эр = \downarrow Hb, поэтому ЦП = 1
- Морфологическая картина крови не изменяется
- Спустя несколько дней - макроцитарный сдвиг за счет юных форм Эр
- Ретикулоцитоз
- Анемия - Нормохромная нормоцитарная

ХРОНИЧЕСКИЕ:

- Построение Hb \downarrow
- Содержание Hb в Эр \downarrow
- Эр плохо окрашены
- ЦП < 1
- Fe \downarrow
- Ретикулоциты умеренно \uparrow
- В тяжелых случаях базофилы

II. Гемолитические анемии

*Преобладание
кроверазрушения над
кровообразованием*

*Уменьшается длительность
жизни Эр*

Причины:

- Эндогенные (генетически обусловленные) – ненормальная форма Эр
врожденная шаровидноклеточная, средиземноморская (талассемия), серповидноклеточная, пернициозная анемии, гемоглобинопатии (С-, D-, E-гемоглобин), овалоцитоз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, маршевая гемоглобинурия
- Экзогенные (м/о, вирусы, ауто- и изоантитела ...)

По типу:

- Компенсированные
- Некомпенсированные...
- Острые
- Хронические

II. Гемолитические анемии: гемолиз

- Необратимый процесс разрушения Эр с выделением их содержимого в плазму и ткани

В норме гемолиз:

- 80-90% Эр разрушаются внутри тканей (в селезенке, печени, КМ)
- 10-20% Эр разрушается внутри кровеносных сосудов
- Ежедневно 1% Эр
- Высвобождается 6-8 г Hb (30 мг Fe)
- Продукт катаболизма гема - билирубин

II. Гемолитические анемии: эндогенные

- Спленомегалия
- Билирубинемия
- Билирубинурии нет
- Гемосидерин есть в печени и селезенке
- Гемосидерина нет в почках
- Гемоглобинемия и последующая гемоглобинурия – очень редко

II. Гемолитические анемии: эндогенные формы

Врожденная сфероцитарная (шаровидноклеточная) анемия или конституциональная гемолитическая желтуха

- Доминантный тип наследования: спленомегалия, «башенный череп, седловидный нос», ЖКБ, остеопороз
- Желтуха в 2/3
- В крови – сфероциты
- Гемолитические кризы: ретикулоцитоз, миелоциты, нормобласты и тельца Хоуэл-Жолли, лейкоцитоз
- СОЭ ↑
- ОРЭ ↓

- После спленэктомии - клиническое излечение (хотя сфероциты остаются).

II. Гемолитические анемии: эндогенные формы. Талассемии

Thalassaemia major (средиземноморская анемия Кули)

- Доминантный тип: гомозиготы
- Остеопороз, диагональные линии метафизов, расширенные diploe в черепе
- Аномалия Hb, Эр бедны Hb, анизохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз, ретикулоцитоз, эритробласты, Фетальный Hb F
- ЦП ↓, ОРЭ ↑
- Гемолитические кризы редки
- Удаление селезенки неэффективно
- Неблагоприятный прогноз

Thalassaemia minor (болезнь Риетти-Греппи-Микели)

- Доминантный тип: гетерозиготы
- Отличия: отсутствие эритробластоза
- благоприятный прогноз (наблюдается у взрослых)

II. Гемолитические анемии: эндогенные формы

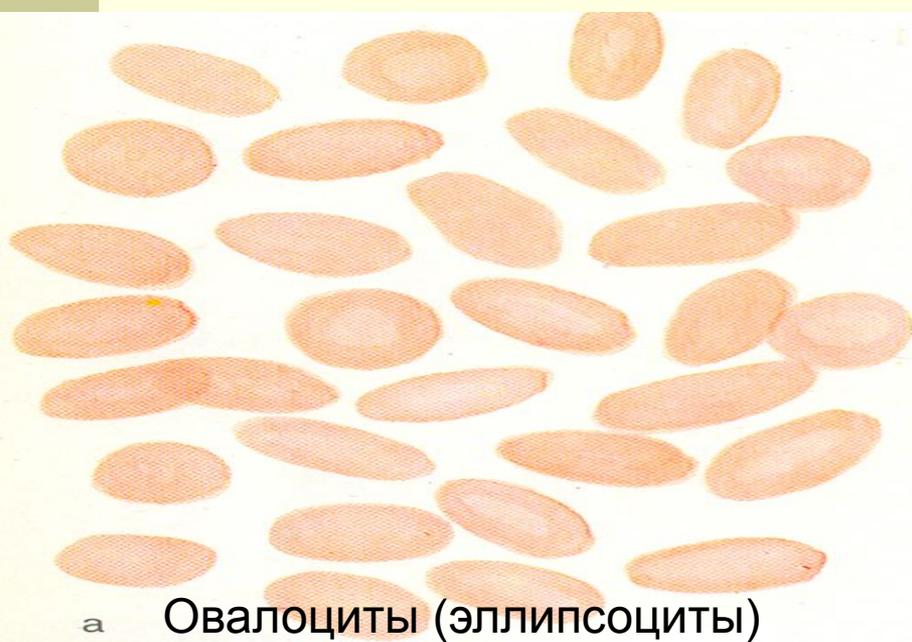
Серповидноклеточная анемия

- Мутация гена – ненормальный HbS
- Эр серповидной формы и мишеневидные клетки (target-cells)
- Доминантный тип наследования
- Гемолитические кризы сопровождаются тромбозами
- Часто ошибочный диагноз ревматического полиартрита



II. Гемолитические анемии: другие эндогенные формы

- Эллипсоцитоз (овальноклеточная анемия)
- С-гемоглобиновая болезнь (только среди негров) – мишеневидные клетки
- Макроцитарная семейная гемолитическая анемия типа Хадена
- Наследственная нешаровидноклеточная гемолитическая анемия Кробзи
- Конституциональная гиперхромная овальноклеточная анемия Фанкони
- При спленомегалиях
 - Идиопатическая спленомегалия, лимфогранулематоз, лейкоз, саркоидоз, миелома, малярия, болезнь Гоше, циррозе печени...
 - Ненормальные Эр не первичны!
 - Диагноз - повышенное выделение уробилиногена с калом, ретикулоцитоз и усиленный эритропоэз



а Овалоциты (эллипсоциты)



в Серповидные эритроциты



Мишеневидные эритроциты



Акантоциты

8. Эритроциты при некоторых наследственных гемолитических анемиях

8. Эритроциты при некоторых наследственных гемолитических анемиях.

а — овалоциты (эллипсоциты); б — мишеневидные эритроциты; в — серповидные эритроциты (дережановиты); г — акантоциты

II. Гемолитические анемии: ЭКЗОГЕННЫЕ

- Гемолиз преимущественно внутри сосудов
- Селезенка не увеличена или незначительно
- Гемоглобинемия во время острых приступов
- В тяжелых случаях - гемоглобинурия
- Гемосидерин в почках – в большом количестве
- Гемосидерин в печени и селезенке – нет

II. Гемолитические анемии: экзогенные формы

Анемия Маркиафава приобретенная - (ночная пароксизмальная гемоглинурия)

- Желтуха, увеличение селезенки, ночная / утренняя моча темного цвета

Кровь:

- псевдомакропляция (большие полихроматофильные Эр)
- лейкопения и относительный лимфоцитоз
- ретикулоцитоз до 150%
- гемоглинемия до 280 мг% свободного Hb
- ЦП = 1, ОРЭ ↓ или N
- Проба Кумбса (-)
- Желтуха часто
- Селезенка увеличена

Костный мозг: повышение эритропоэза

Диагностика:

- «кислотная проба»,
 - проба с устойчивостью к нагреванию,
 - гемосидерин в моче
-
- Прогноз благоприятный

II. Гемолитические анемии: экзогенные формы

Вызванные аутоиммунными телами

- идиопатические с неизвестной этиологией
- симптоматические
 - *вирусная пневмония, сифилис (холодовые агглютинины), лимфолейкоз, ретикулосаркома, лимфосаркома, СКВ, опухоли яичников (чаще тепловые, реже холодные)*
- Клиника зависит от степени гемолиза

Кровь:

- макроцитоз, в острых стадиях - микроцитоз, полихромазия
- ретикулоцитоз
- ОРЭ ↓
- лейкоцитоз ↑↑
- тромбоцитопения (синдром Эванса)

В моче – гемосидерин, гемоглобинурия, билирубин - редко
Специфична проба Кумбса (наличие антител к эритроцитам)

Вызванные изоиммунными телами («чужие» эритроциты)

- Переливание крови, несовместимой по системе АВ0
- Гемолитическая болезнь новорожденных (несовпадение Rh)

II. Гемолитические анемии: экзогенные формы

Малярия

- В Эр - плазмодии малярии
- Гемолитические кризы (хинин)

При септических процессах (бактериальные токсины)

Интоксикации химическими веществами, а также змеиным ядом

- Гемоглобинурия с развитием анурии и последующей уреемией, ОПН (закупорка отводящих канальцев почек гемоглобиновыми цилиндрами и интерстициальный нефрит).
- Желтуха в начале
- В крови – «тени» Эр
- Ретикулоцитоз через несколько дней.

Анемия после приема сульфаниламидов

- В Эр - тельца Эрлиха-Гейнца
- Цианоз из-за образования метгемоглобина
- Гемоглобинурия

Фавизм - в Сардинии, Сицилии и Южной Италии при употреблении в пищу особого вида бобов - vicia faba

При интоксикациях продуктами обмена веществ, связанными с основным заболеванием (рак, саркома, лейкозы, лимфогранулематоз, гемолитические анемии беременных)

II. Гемолитические анемии: диагностика

Основные критерии:

- Повышенное выделение уробилина с калом (в норме 50-200 мг в сутки) и с мочой (в норме 1-2 мг в сутки) ↑ в 3-5 раз
- Гемолитический индекс (указывает на степень гемолиза, в норме 10-21) – отношение суточного выделения уробилина в мг к Hb в граммах * 100

Типичной для всех гемолитических анемий картины красной крови нет

Другие критерии:

- Билирубинемия – умеренная
- Ретикулоцитоз более 5-8%
- Гемоглобинемия (в норме свободный Hb сыворотки 5мг%)
- Гемоглобинурия – при гемоглобинемии выше 100 мг%
- Гемосидеринурия – при хронической гемоглобинемии
- Уровень сывороточного Fe ↑
- Эритропоэз в костном мозгу ↑ с числом эритробластов до 270% от нормы
- Количество митозов ↑ (в норме 20-40%)

II. Гемолитические анемии: лабораторные критерии

- Анемический синдром
- Синдром регенерации эритропоэза
 - *дифференциально – диагностический признак от B_{12} – ретикулоцитоз*
- Синдром гемолиза
 - Центральный гемолиз
 - Периферический гемолиз:
 - внутрисосудистый
 - внесосудистый
 - Увеличение количества предшественников Эр в костном мозге – прямо пропорционально степени гемолиза

III. Анемии при нарушении процессов эритропоэза

При нарушении образования клеток в КМ (мегалобластические)

- Группа заболеваний, характеризующихся нарушением (\downarrow) синтеза ДНК, в результате нарушается деление всех быстропролиферирующих клеток: гемopoэтических, кожи, слизистых, ЖКТ

Причины:

- дефицит B_{12}
- дефицит B_9

V_{12} дефицитная анемия

история вопроса

- В 1849 г. описана Аддисоном
- В 1929 г. Castle предположил наличие «внутреннего фактора» в желудочном соке
- 1948 г. синтезирован кобаламин.

По частоте:

- от 1 года до 10 лет – 1 из 10.000
- 30 – 40 лет – 1 из 5.000
- 60 – 70 лет – 1 из 100
- после 75 лет – 4 из 100

Витамин В₁₂ цианокобаламин

- Суточная потребность (взрослые) 2-6 мкг
- Запасы в печени 3-5 мг
- За сутки всасывается 6-9 мкг
- Выводится с мочой 2-5 мкг
- Истощение запасов в течение 4-5 лет

Источники:

- м/о: бактерии, актиномицеты и сине-зелёные водоросли
- продукты животного происхождения: мясо, субпродукты (печень!), яичный желток, сыр (белок), морские моллюски, рыба и икра (кобальт), в молоке - мало
- продукты растительного происхождения: квашеная капуста, орехи - недостаточно

Витамин В₁₂ кобаламин

Образует 2 кофермента

- *Метилкобаламин* - в цитоплазме :
 - образование метионина из гомоцистеина
 - синтез нуклеотидов
- *Дезоксиаденозилкобаламин* - в митохондриях
 - метаболизм ЖК

Физиологические функции:

- белковый обмен: синтез ДНК и РНК, миелина
- жировой обмен: синтез липидного слоя миелиновой оболочки

- В₁₂ измеряют с помощью меченного радиоактивного кобальта, определяют его выделение с мочой и калом

Витамин В₁₂: метаболизм

Всасывание:

- 1% самостоятельно
- 99% в ДПК соединяется с фактором Кастла при участии Са →
- через слизистую желудка в воротную вену →
- связывается с белком транскобаламином →
- переносит В₁₂ в костный мозг, ЦНС и депо – печень

На всасывание влияют:

- фактор Кастла
- ферменты поджелудочной железы (трипсин)
- ахлоргидрия различного генеза (гастрит тип А)

Внутренний Фактор Кастла:

- Гастромукопротеин
- Вырабатывается обкладочными (париетальными) клетками желудка
- Дефицит фактора Кастла :
 - при пониженной кислотности желудочного сока
 - после гастрэктомии

Витамин В₁₂: причины дефицита

Нарушение всасывания

- Недостаток фактора Кастла:
 - Атрофический гастрит (у 70-80 % пожилых)
 - Резекции и опухоли желудка
 - Алкоголизм
- Поражения тонкой кишки (энтериты, резекции, спру ...)
- Наследственность: фактор Кастла не вырабатывается.
- Синдром Имерслунд-Грэсбека (у детей) – отсутствие рецепторов к гастромукопротеину, сочетается с протеинурией. Снижение секреторной функции поджелудочной железы и выработки трипсина
- Недостаточная кулинарная обработка - нет разрушения связи В₁₂ с белком

Конкурентное поглощение

- Инвазии глистные
- Накапливающаяся микрофлора обуславливает конкурентное поглощение
 - Синдром «слепой петли»
 - Дисбактериоз
 - Дивертикулез - В12.
- Врожденное отсутствие белка транскобаламина или выработка антител к нему

V_{12} дефицитная анемия: клиника

- Анемический синдром (часто скрыт)
- Синдром гемолиза (умеренное увеличение печени, селезенки), непрямой билирубин, желтуха «пергаментная»
- Поражение ЖКТ: гастрит атрофический, глоссит - «лакированный, малиновый язык», эрозии, сглаженность сосочков, 10% - тяжелый, 25% - отдельные проявления
- Поражение ЦНС и ПНС: -«фуникулярный миелоз» (демиелинизация), периферическая полинейропатия, гипестезии или гиперестезии, снижение вибрационной чувствительности, слабость и атрофия мышц
- В тяжелых случаях: патология органов чувств, нарушение функций тазовых органов, депрессия, галлюцинаторно-бредовый синдром, сопутствующие приступы стенокардии

V_{12} дефицитная анемия: диагностика

- Неэффективный гемопоэз → блокирование синтеза РНК и ДНК → нарушения во всех ростках миелопоэза → мегалобластоз
- → нарушение деления клеток → укорочение жизни клеток крови
- нарушению регенерации эпителия, особенно в ЖКТ (связано с недостатком нуклеотидов для синтеза ДНК в постоянно делящихся клетках слизистой оболочки)
- Тельца Хауэлла-Жолли (сферические или овоидные эксцентрично расположенные гранулы в Эр) кольца Кэбота, гиперсегментированные нейтрофилы, ре в норме или снижены, концентрация V_{12} в периферической крови снижена в 2-10 раз, гипербилирубинемия – прямой, повышена ЛДГ, панцитопения, макроцитоз эллиптоцитоз анизоцитоз пойкилоцитоз

Кровь:

- анемия
- ЦП ↑↑↑ - гиперхромия
- макроцитоз
- базофилы
- тельца Жолли, кольца Кэбота
- пойкило- и анизоцитоз

Снижено количество:

- лейкоцитов
- тромбоцитов
- ретикулоцитов
- моноцитов
- эозинофилов

V_{12} дефицитная анемия: диагностика

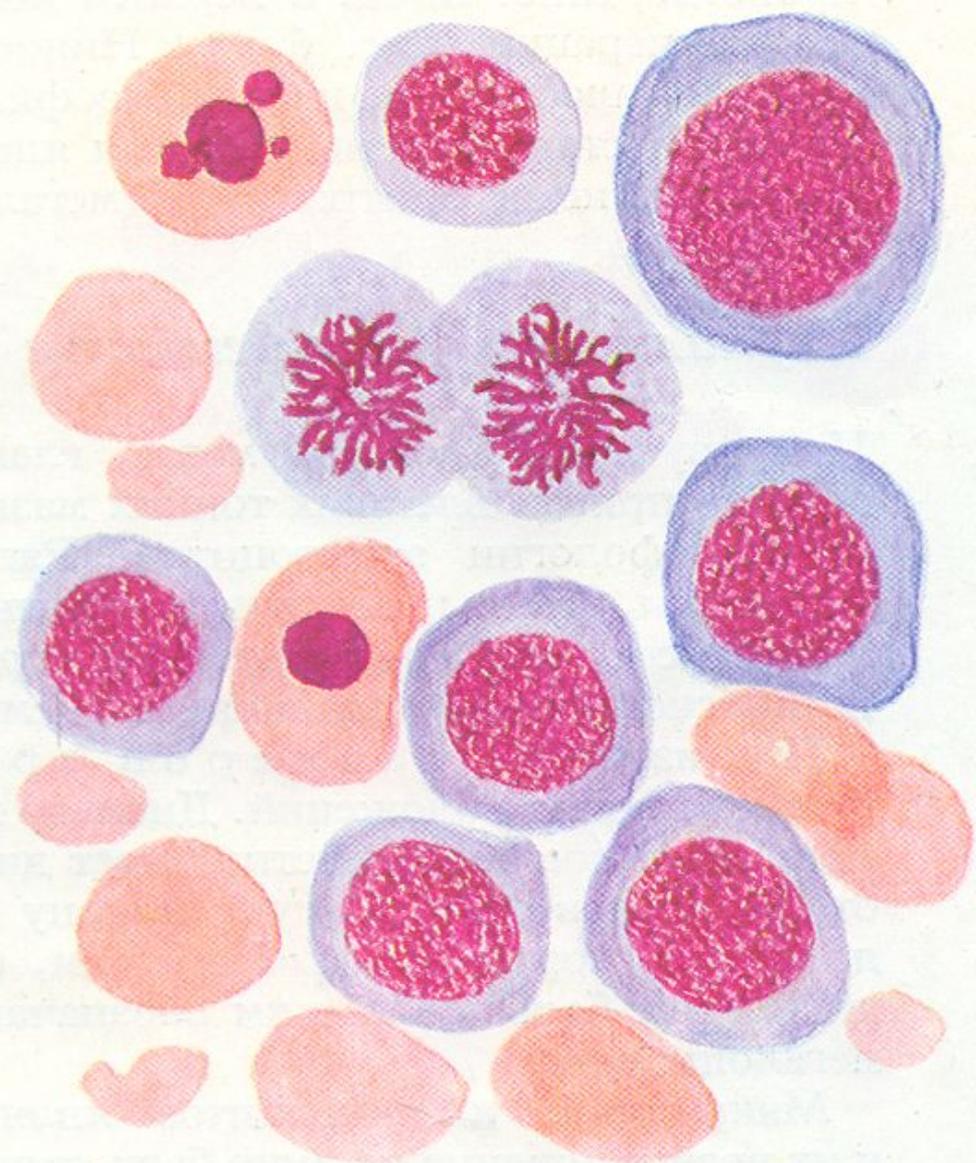
Стернальный пунктат:

- базофильный «синий костный мозг» с раздраженным красным ростком и большим количеством мегалобластов
- Мегалобласты - главный критерий
- Число ядросодержащих эритроидных элементов увеличено в 2-3 раза
- Эритропоэз неэффективный (снижение числа ретикулоцитов и эритроцитов на периферии и укорочение их жизни)
- Клетки гранулоцитарного ряда большого размера и гигантские мегакариоциты

- Картина костного мозга может измениться от одной инъекции V_{12} , приема поливитаминов, фолиевой кислоты



В



Г

Эритропоэз при B12-дефицитной анемии

V_{12} дефицитная анемия: лечение

Пожизненное:

- насыщение
- поддерживающая
- профилактика

- Цианокобаламин (быстрое усвоение) – 200 мкг (1,0) в/м 2 раза в день, в тяжелых случаях по 400 мкг 4 недели, затем 2 недели в половинной дозе

- Оксикобаламин (более прочная связь с транспортным белком, дольше циркулирует в крови, меньше выводится с мочой) – по 1 мг (1,0) в/м через день, всего 5 инъекций и через несколько дней еще 1-2 инъекции, в тяжелых случаях начать с 6-10 мг

- Аденозolkобаламид (кобамамид) – готовый коэнзим V_{12} . При нейропатии 0,5 мг в/м 1 раз в день в течение 3-4 недель при одновременном лечении цианокобаламином или оксикобаламином в обычных дозах

- На высоте эритропоза: фолиевая кислота, Fe, препараты калия (истощение запасов)

Критерии эффективности лечения

- Ретикулоцитарный криз (через 5-6 инъекций) - в 2 и более раза (иногда до 30 %), увеличение числа ретикулоцитов по сравнению с исходным
- Нет ретикулоцитоза – ошибка в диагностике
- Через 3 недели начинает расти число эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов
- Восстановление показателей крови через 1,5 - 2 месяца
- Восстановление неврологических нарушений в течение 6 месяцев

Другая схема:

- сначала 100 мкг ежедневно,
- затем 1 раз в неделю 1 месяц ,
- затем 1 раз в месяц пожизненно

V_{12} дефицитная анемия: лечение

- Трансфузии Эр массы (1-2 дозы) только при тяжелой анемии по жизненным показаниям:
 - прекоматозное состояние,
 - при уровне гемоглобина 40 г/л
- При компенсированной гемодинамике трансфузии эритромаcсы не показаны даже при уровне гемоглобина ниже 60 г/л

V_{12} дефицитная анемия: лечение

- Лечение заболевания, обусловившего дефицит
 - дегельминтизация
 - при дисбактериозах и энтероколитах - нормализация кишечной микрофлоры, панкреатические ферменты, диета
 - при тяжелых воспалительных процессах в кишечнике - сульфасалазин
 - при нарушении выработки внутреннего фактора - глюкокортикоиды

В₁₂ дефицитная анемия: профилактика

- Пожизненное профилактическое применение вит В12 после курсового лечения необходимо если дефицит обусловлен :
 - дивертикулезом тонкой кишки
 - оперативным вмешательством на желудке или кишечнике
 - отсутствием внутреннего фактора или наличием антител к нему
 - дисбактериозом, мальабсорбцией
 - после гастрэктомии или резекции подвздошной кишки необходимо сразу начинать профилактическое лечение
- Дозировка:
 - Цианкобаламин 200 мкг в/м 2 раза в месяц
 - Оксикобаламин 500 мкг 1 раз в месяц
- Каждые 6 месяцев – контроль уровня Hb

Фолиевая кислота В_с В₉

Была выделена в 1941г. из зелёных листьев растений (от лат. *folium* - лист)

Суточная потребность 200-400 мкг

Источники:

- м/о: бактерии, актиномицеты и сине-зелёные водоросли, м/ф тонкого кишечника
- продукты растительного происхождения: зеленые части растений, фрукты, овощи, дрожжи
- продукты животного происхождения: мясо, субпродукты (печень!), в молоке - мало

Физиологические функции:

- катализатор синтеза белков и нуклеиновых кислот
- синтез метионина
- синергист В12, С, Н

Фолиевая кислота: причины дефицита

- Запасы фолиевой кислоты в организме – на 4 месяца
- Активная форма образуется в печени
- Гиповитаминоз: не происходит дублирования хромосом, митоза, деления клеток → мегакариоциты, мегалобласты, тельца Жолли

Причины:

- недостаток пищевых фолатов
 - дефекты всасывания: заболевания кишечника, алкоголизм
 - нарушение утилизации: САА и др. ЛС (структурные аналоги парааминобензойной кислоты – предшественника фолатов)
 - увеличение потребности: беременность
-
- 70% дефектов нервной трубки, развивающихся у плода, может быть предупреждено профилактическим приемом ФК во время беременности

Фолиево-дефицитная анемия

- Клиника – как при V_{12} , но без симптомов фуникулярного миелоза
- Диагноз - определение содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах при использовании микробиологических методов
- Дифференциальный диагноз по содержанию метилмалоновой кислоты в моче:
 - при V_{12} – увеличено,
 - при ФДа – не изменено
- Лечение препаратами фолиевой кислоты 15 мг/сут.
- Курс лечения в течение 4-х месяцев.

Другие нарушения кровяных клеток, не обусловленные отсутствием антипернициозного фактора

- Авитаминозы (В и С), белковая недостаточность – к анемиям нормо – и гиперхромного типа.
- Нефрогенная анемия - даже небольшое повышение креатинина, сопровождается анемией. Часто – гиперхромия. Мегалобластов нет, но Эр. склонны к макроплании.
- Спленогенная анемия - ↑ селезёночного гормона (тормозит созревание клеток в КМ). ЦП > 1, макроплания; анизо - и пойкилоцитоз, ↓ ретикулоцитов; анемия, лейко- и тромбоцитопения.
- Анемии, обусловленные ядами (бензол, свинец, мышьяк, золото).
- Эндокринные анемии: нормохромные при гипотиреозе (основной обмен!)
- Инфекционные анемии: токсическое нарушение созревания эритробластов. Нормохромная, иногда гипохромная с ЦП не ниже 0,9, без морфологических изменений эритроцитов.

Анемии обусловленные нарушением эритропоэза

- Нарушение эритропоэза разрастающимися элементами костного мозга или РЭС:
 - а) при лейкозе; б) при миеломе в) при ретикулозах.
- Нарушение эритропоэза клетками, чуждыми костному мозгу: опухолевые метастазы
 - Диагностика метастазов в костный мозг:*
 - а) кровь: отдельные миелоциты и нормобласты;
 - б) КМ: полиморфные опухолевые клетки. Усиление эритропоэза, если не объясняется гемолизом или потерей крови, подозрительно на костные метастазы;
 - в) рентгенологически - остеопластические и остеокластические очаги;
 - г) щелочная фосфатаза - ↑при усилении функции остеобластов.
 - !!!При оценке ЩФ - исключить повреждения печёночных клеток.
Кислая фосфатаза в большом количестве в простате. КФ↑- подозрение на метастатический рак простаты.
- Анемии вследствие чрезмерно повышенного эритропоэза (эритробластозы):
 - Острая эритремия, хронический эритробластоз взрослых, истинный эритролейкоз.

Апластические анемии

- Апластическая анемия - панцитопения вследствие угнетения кроветворной функции КМ
- Аплазия КМ – морфологическое понятие, означающее, что красный КМ занимает менее 5 % костно-мозговой полости, врожденное или приобретенное тяжелое состояние.
- Гипоплазия - жировые клетки в КМ составляют 75-80%.
- Панцитопения – снижение количества клеток крови; клинически – бледность, сонливость, инфекции (нейтропения), геморрагический диатез (тромбоцитопения)

Апластические анемии

- Врожденные - генетические мутации с другими аномалиями развития
 - *отсутствие в стернальном пунктате эритробластов*
 - *семейная анемия Фанкони-Патрасси, синдром Дайемонда-Блекфэна – низкий рост, микроцефалия, гипоплазия I пястной или лучевой кости*
- Приобретенные
 - Физические факторы (i-излучение)
 - Химические факторы (бензол, соли редкоземельных и тяжелых металлов)
 - Ятрогении – ЛС 5% (цитостатики, САА. антибиотики, НПВП ...)
 - Инфекционные и токсические агенты - выработка антител класса Ig G к стволовым клеткам КМ (ВИЧ и др. вирусы)
 - Идиопатические
 - Синдром Эванса – аутоиммунное разрушение клеток крови, аплазия или гипоплазия КМ, вытеснение ростков КМ бластными клетками

Апластические анемии: клиника

Геморрагический синдром

- тромбоцитопения →
 - пятнисто-петехиальный тип кровоточивости:
 - мелкоточечная геморрагическая сыпь
 - спонтанные безболезненные экхимозы
 - кровотечения

Анемический синдром

- эритропения
- нормохромия
- ретикулоциты ↓ (иначе – арегенераторная)
- Hb ↓
- удлиненное время кровотечения

Агранулоцитоза синдром:

- лейкопения ($<2 \cdot 10^9/\text{л}$, $<1 \cdot 10^9/\text{л}$) →
- нейтропения →
- инфекционные процессы

Апластическая анемия: диагностика и лечение

Для дифференциальной диагностики:

- Исследование КМ

Лечение

- Устранение причинного фактора
- ГКС
- Иммуносупрессоры / Цитостатики
- Иммуноглобулины
- Свежезамороженная плазма
- Переливание отмытых эритроцитов через лейкоцитарные фильтры, тромбоцитарной массы
- Антибактериальная и гемостатическая терапия
- Спленэктомия
- Трансплантация костного мозга

АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- Второе место после железодефицитных анемий.
- Полиморфная группа патологических состояний, для которых характерно снижение продукции Эр. в костном мозге несмотря на адекватные запасы железа в депо.

АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Причины:

- Активный ревматоидный артрит
- Остеомиелит
- Заболевания легких (абсцессы, эмфизема, туберкулез, пневмония)
- Подострый бактериальный эндокардит
- Хронические почечные инфекции
- Менингит
- Хронические грибковые процессы
- Хронические невоспалительные заболевания (СКВ, тяжелая травма, термические ожоги, ревматизм)
- Опухолевые процессы (саркома, лейкоз, лимфогранулематоз, множественная миелома)
- Алкогольный цирроз
- Тромбофлебиты
- Хроническая сердечная недостаточность

АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Относятся к патологическим процессам со **смешанным патогенезом**:

- Гипорегенераторное состояние костного мозга с понижением чувствительности эритроидных предшественников к эритропоэтину
- Снижение продолжительности жизни Эр. на 20-30 %
- Повышенное потребление железа неэритроидными клетками
- Снижение продукции эритропоэтина
- Действие лекарственных средств на обмен железа
- Нарушение выхода железа из макрофагов и связанное с этим снижение уровня сывороточного железа, в результате происходит снижение связывания его с трансферрином
- ДВС – синдром сопровождающийся внутрисосудистым гемолизом и кровопотерями

АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- **Диагностика:**
 - ретикулоциты – норма
 - ↓ Fe сыворотки, высокое содержание в депо
 - ↓ ОЖСС
 - ↑ Сывороточный ферритин, в отличие от ЖДА.
 - Нет сидеропении (в клетки железо поступает!).
- **Клиника:** анемия чаще нетяжелая, 110 – 75 г/л, но значительно отягощает течение основного заболевания.
- **Лечение** основного заболевания.
 - При Ht менее 30% - рекомбинантный эритропоэтин (эритростим, эпрекс, рекормон) 100 – 150 МЕ/кг подкожно 2-3 раза в неделю.
 - !!! Железо перорально – бесполезно, парентерально – противопоказано!

АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСТРОЕНИЯ ГЕМОГЛОБИНА



Все железо организма: 2.5-4 грамма

Содержится в основном в кардиоваскулярной системе, печени и мышцах¹:

Эритроциты 1.8 г

Макрофаги РЭС 0.6 г

Печень 1.0 г

Костный мозг 0.3 г

Мышцы (миоглобин) 0.3 г

Другие ткани ⁸ 0.1 г

В связи с транспортным белком

Трансферрин 0.003

8 Hentze WM, 2004

г

■ 2.5-4 г железа : 40-50 мг/кг массы тела¹

■ **Пример:**

■ Мужчина массой тела 80 кг

$80 \times 50 \text{ мг} = 4\,000 \text{ мг} = 4 \text{ г}$

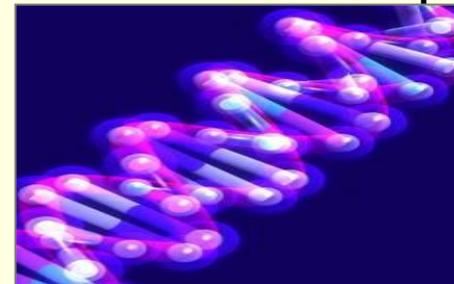
■ Женщина массой тела 60 кг

$60 \times 40 \text{ мг} = 2\,400 \text{ мг} \sim 2.5 \text{ г}$

Каждый мл крови содержит приблизительно 0,5 мг железа

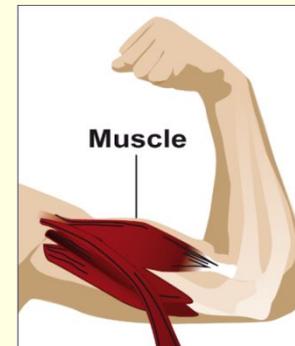
Железо – жизненно необходимый элемент

- Постоянное количество Эр. в крови: 4-6 x 10^{12} в 1 л.
- Необходимо внутриклеточным ферментам (каталаза, пероксидаза – АОЗ!)
- Участвует в синтезе ДНК и регуляции клеточного цикла
- Как компонент цитохрома ответственно за транспорт электронов в дыхательной цепи



Железо жизненно необходимо для ежедневной активности

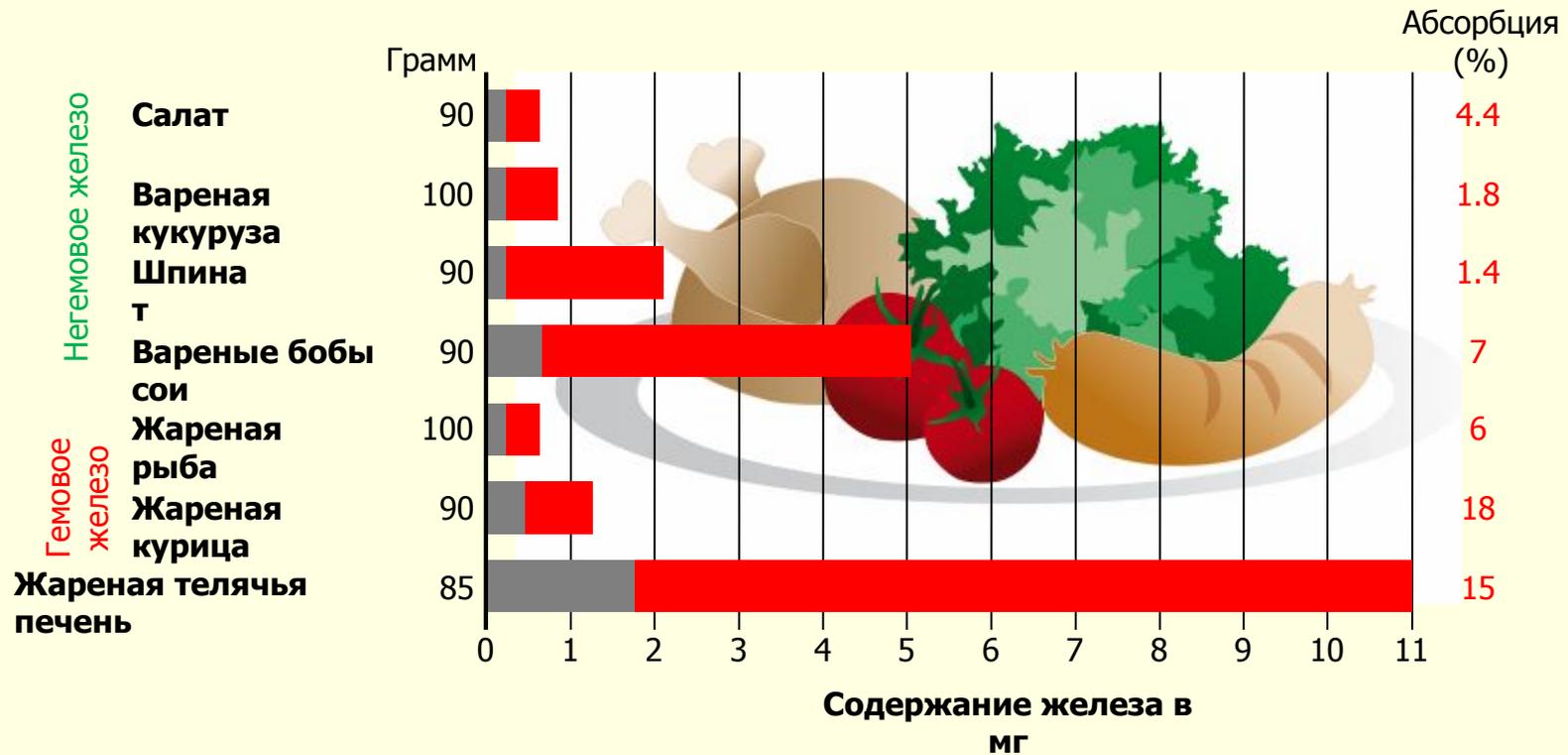
- Мышцам для синтеза миоглобина
- Дефицит ассоциируется с функциональным уменьшением митохондриального пула в мышцах
- Снижением выносливости и физических возможностей



Fe – жизненно необходимый элемент

- В ЦНС – ↑ чув-ть допаминовых рецепторов, что влияет на миелинизацию нервных волокон (↓ содержание железа → ↓ когнитивных функций; влияет на развитие и способности к обучению)
- Влияет на иммунитет – участвует в пролиферации Т – лимфоцитов
- Железо модулирует эффекты инсулина

Железо содержится в целом ряде продуктов



⁷ Scrimshaw NS, 1991



курага 16 мг/100 г



чернослив 13 мг/100 г



яблоки 2,5 мг/100 г



какао 11,7 мг/100 г



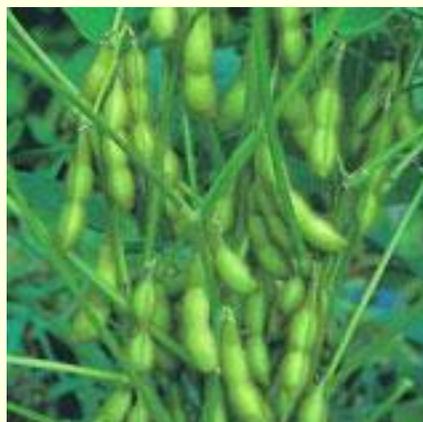
черника 7 мг/100 г



сушеные белые грибы 35 мг/100г



мясо 2 мг/100 г



соевые бобы и
соевая мука
11,8 мг/100 г

Содержание железа в пище

Сбалансированная диета содержит 7-10 мг железа на 1000 ккал

Рекомендуемое потребление железа

- Взрослые мужчины:
5-10 мг / день
- Взрослые женщины:
7-20 мг / день

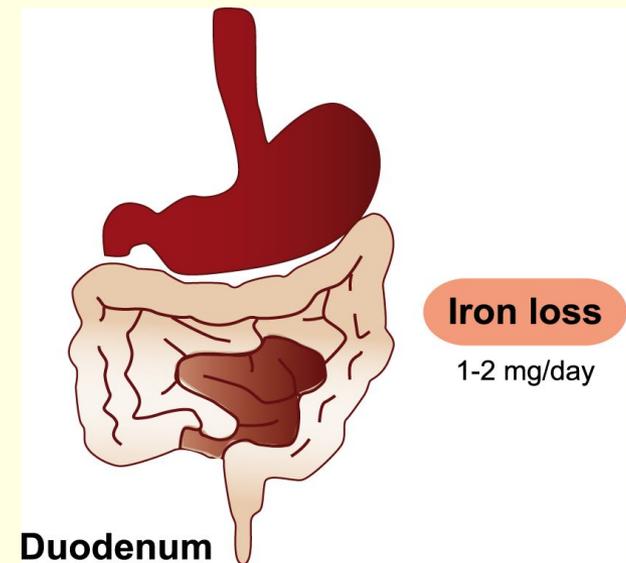


Всасывание железа: 1 - 2 мг/день

- Всасывается от 1 до 2 мг/день в ДПК (до 6 мг/сут при беременности)
- Транспортируется в печень и др. ткани трансферрином (Tf)
Трансферрин(транспортное железо) – соединение белка (апотрансферрина) со свободным железом в крови
- Депонируется в виде ферритина (печень, макрофаги КМ и селезенки)
Ферритин (резервное железо) – соединение белка (апоферритина) с железом в цитоплазме клеток.

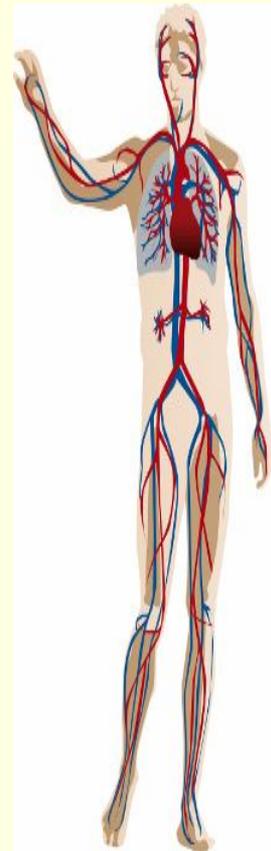
Экскреция – 1 до 2 мг/сут

- Избыток железа выводится со слущивающимися клетками
 - кожи
 - ЖКТ
 - МПС
 - микрокровоотечения
- Дополнительная кровопотеря:
до 1.3 мг / день

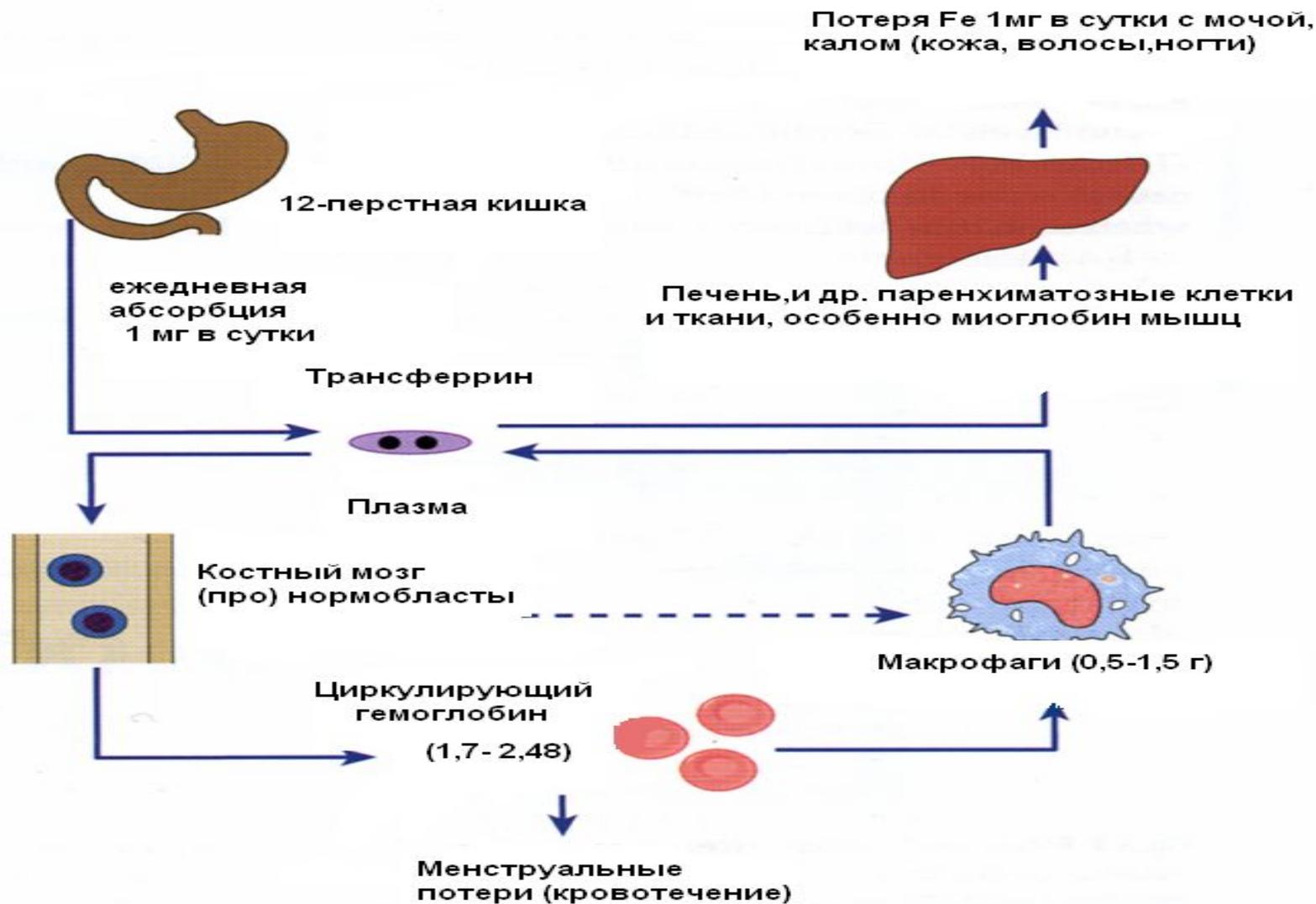


Метаболизм железа

- 20-25мг/сут (до 95%) реутилизируется из разрушенных эритроцитов
- 1 до 2 мг/сут (5%) из пищи
- **ИТОГ- 200 миллиардов новых Эр в день**
- ↑Hb на 1 г/дл у мужчины весом 80 кг требует ~200 мг железа



Баланс железа в организме



ЖДА: стадии железодефицита

- **1 стадия:** пролатентный дефицит Fe. Анемии нет.
 - расходуется запас Fe из депо →
 - снижен уровень ферритина →
 - трансферрин насыщен →
 - нет повышения ОЖСС
- **2 стадия:** латентный дефицит Fe. Анемии нет.
 - уровень Fe в сыворотке и тканях снижен →
 - трансферрин ненасыщен →
 - повышается ОЖСС.
- **3 стадия:** подавление синтеза Hb и развитие ЖДА с соответствующей клиникой

-
- По данным ВОЗ железододефицитное состояние диагностируется у 3 600 000 000 человек на земле, свыше 1/3 населения планеты

Дифференциальная диагностика дефицита железа

Нормальные запасы железа: сывороточный ферритин у женщин 30-100 мкг/л; для мужчин 30-300 мкг/л

Сывороточный ферритин < **15-30**
мкг/л

**Дефицит
железа**

Гемоглобин у женщин < 12
г/дл;

у мужчин < 13 г/дл
Железодефицитна

я

анемия

Железодефицитная анемия

- Состояние, при котором запасы железа в организме недостаточны для нормального гомеостаза, когда потребности организма превышают физиологическое поступление железа

ЖДА: история

- Античные времена: воины для укрепления сил пили воду или вино, в которых были заржавлены железные копья/мечи
- Греческая мифология: некто Ификлус лечил слабость и недомогание растворенной в вине ржавчиной

ЖДА: история

- Описана как заболевание в 1554 г. Иоханнесом Ланге
- Varandances «De Morbo virgineo» (1554 г.) впервые внедрил термин «хлороз» (от греч. – зеленый)
- XVIII-XIX века: описание заболевания, термин «Анемия»



Лукас Кранах Ст.
с Венерой. 1529 г. Лувр

Пейзаж



Лукас Кранах Ст. Вене
1532 г. Лувр

ЖДА: эпидемиология

- В мире около 700 млн человек
- В целом в популяции 12-18%
- 80-90% среди всех анемий
- 97% среди гипохромных анемий

- Женщины репродуктивного возраста 12-27%
- Дети (1-3года) до 73%
- Девочки пубертатного возраста 11-14%

- Беременные женщины 30-70%
 - по уровню Hb 21-80%
 - по уровню сывороточного Fe 49-99%

ЖДА: эпидемиология

- В мире около 700 млн человек
- В целом в популяции 12-18%
- 80-90% среди всех анемий
- 97% среди гипохромных анемий

- Женщины репродуктивного возраста 12-27%
- Дети (1-3года) до 73%
- Девочки пубертатного возраста 11-14%

- Беременные женщины 30-70%
 - по уровню Hb 21-80%
 - по уровню сывороточного Fe 49-99%

ЖДА: причины

- Хронические кровопотери: желудочно-кишечные, маточные, носовые, почечные; диагностические ятрогенные кровопотери при заборе крови для исследований

!!! При потере 1 мл крови теряется 0,5 мг железа.

- Нарушение всасывания поступающего с пищей Fe в кишечнике: энтериты, резекция тонкого кишечника, синдром недостаточного всасывания, синдром «слепой петли», атрофический гастрит ...
- Алиментарная недостаточность Fe : питание, анорексии, вегетарианство
- Повышенная потребность в Fe - беременность, лактация, интенсивный рост ...
- Неполюценное депо железа при рождении:

Для синтеза Hb :

- У взрослого
- 5% Fe должно поступать извне
- 95% Fe реутилизируется за счет распада Эр

У новорожденного

- Fe извне до 30%

ЖДА: беременность

Потребность в Fe:

- 1 триместр +16%
- 2 триместр +59%
- 3 триместр +67%

Суммарная потеря Fe к окончанию беременности 1200 – 1400 мг из которых на:

- кроветворение с увеличением объема - 500 мг;
- потребности плода – 280-290 мг;
- плаценту – 25-100 мг;
- физиологическую кровопотерю в 3-м периоде родов – 150 мг;
- начинающуюся лактацию – 400 мг

Все беременные (2-3 триместр) и кормящие (первые 6 мес.) должны получать препараты Fe в профилактической дозе 40-60 мг/сутки (ВОЗ)

ЖДА

- Гипохромная (ЦП < 0,86)
- Микроцитарная ($7 < \text{мкн}$)
- Анемии при нарушении построения гемоглобина и обмена железа (МКБ-10)

- Легкие (Hb > 100-110 г/л)
- Средней тяжести (Hb 80-100 г/л)
- Тяжелые (Hb < 75 г/л)

ЖДА: ведущие клинические синдромы. Анемический синдром

- Проявления гипоксии
 - бледность кожи и слизистых оболочек
 - слабость, повышенная утомляемость
 - одышка при физической нагрузке
 - головные боли (чаще вечером)
 - головокружения
 - ощущение сердцебиения
 - мелькание «мушек» перед глазами при невысоком уровне АД
 - сонливость днем и плохой сон ночью
 - ухудшение аппетита
 - снижение памяти и внимания
 - раздражительность, нервозность, плаксивость

ЖДА: ведущие клинические синдромы. Сидеропенический сдм¹

- Синдром тканевого дефицита Fe – комплекс патологии
- Выявляется на этапе латентного дефицита Fe (2 стадия)

Кожа и её придатки:

- бледность и сухость кожи
- выпадение волос
- изменения ногтей 20-25% – койлонихии

ЖКТ:

- атрофический гастрит, эзофагит, слизистая бледная, сухая, может кровоточить, место сужения – крикофарингеальная зона пищевода. К предракам, в 4-16 % рак пищевода
- ангулярный стоматит, глоссит, альвеолярная пиорея
- извращение вкусовых и обонятельных ощущений
- сидеропеническая дисфагия (сдм Пламмера- Вильсона, сдм Патерсона-Келли) 5-20%, жжение, ощущение застревания пищи в пищеводе (сужение пищевода за счет воспаления)
- функциональная недостаточность печени (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипогликемия)

- КОЙЛОНИХИИ – вогнутые ложкообразные ногти с поперечными вдавлениями

- Поражение зубов – темнеет эмаль, крошатся зубы, развивается кариес

- Синдром Россолимо – Бехтерева: гнойное воспаление слизистой десен – альвеолярная пиорея.

- Стоматиты (ангулярный стоматит у 10 – 15% б-х ЖДА, четко коррелирует с ее «обострением»), глосситы с атрофией сосочков и трещинами языка, трещины в углах рта, жжение языка, ангулярный стоматит и атрофия рецепторов – ИЗВРАЩЕНИЕ ВКУСА)



ЖДА: ведущие клинические синдромы. Сидеропенический сдм²

Астеноневротический синдром. В основе - дефицит Fe в мозге

- Fe - для функционирования дофаминергических нейронов, входит в состав MAO, необходимой для образования активных нейромедиаторов: серотонина, адреналина, норадреналина, дофамина
- Недостаток адреналина в мозга → увеличивается его секреция в надпочечниках → увеличивается секреция тироксина → раздражительность, вегетативная лабильность

Поражение мышечной системы

- слабость, утомляемость, снижение работоспособности
- недостаточность мышечных сфинктеров (императивные позывы, недержание мочи при смехе, кашле, чихании)
- дистрофия миокарда (систолический шум, приглушенность тонов, одышка, сердцебиение).

Синдром иммунодефицита

- снижение уровня Т- и В-лимфоцитов
- фетоплацентарная недостаточность

ЖДА: лабораторные критерии

- Исследуют кровь до лечения ПЖ и трансфузии Эр, либо через 7 дней после их отмены
- Пробирки дважды промывают дистиллированной водой, не используют сушильные шкафы.
- Высокоточный метод - реактив батофенантралин, образует с Fe цветной комплекс.
- Кровь берут в утренние часы (сут. колебания концентрации Fe – выше в утренние часы)

ЖДА (лабораторные критерии)

- Анемия гипохромная – ($ЦП < 0,8$), «бледные Эр» – все ЖДА гипохромные
- ↓ средней концентрации Hb в эритроците (МСНС)
- Микроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз
- ↓ ретикулоцитов (гипорегенераторная)
- в КМ – снижение сидеробластов, гиперплазия красного КМ (только у хроников)

ЖДА: лабораторные критерии

- ↓ Fe в сыворотке ($< 12,5$ мкмоль/л); норма $9,0 - 30,4$ мкмоль/л
- ↓ ферритина в сыворотке (< 15 мкг/л) в ; < 10 мкг/л – диагностический признак ЖДА
- ↑ ОЖСС > 85 мкмоль/л; N $44,8-76,1$ мкмоль/л
- % насыщения трансферрина Fe (↓ при ЖДА): отношение Fe сыворотки/ОЖСС в %; N = 31 % (M $20-50\%$; Ж $15-50\%$).
- Оценка резервов Fe - десфераловый тест: 500 мг десферала связывает $0,6 - 1,3$ мг Fe в сутки и выводит с мочей.

РЕЗЮМЕ: лабораторная диагностика

- Уровень сывороточного ферритина - индикатор количества депонированного Fe (**1 мкг/л ферритина = 10мг Fe**)
- ≤ 15 мг/л - абсолютный дефицит железа
- Насыщение трансферрина – Fe в циркулирующем трансферрине ($< 20\%$ - «железонедеостаточный» эритропоэз)
- Трансферрин 200-400 мг\л; насыщение трансферрина 20-45%

!ВАЖНО: лабораторная диагностика

- !!!Ферритин может ↑ во время инфекции, воспаления или опухолевого процесса, при поражении печени вне зависимости от дефицита железа.
- Растворимые трансферриновые рецепторы маркер статуса железа вне зависимости от воспаления

ЖДА характеризуется:

- ↓ уровня Hb в единице объема крови,
- ↓ средней концентрации Hb в одном Эр
- снижением сывороточного железа и
- повышением ОЖСС сыворотки крови

ЖДА: лабораторные критерии

На результаты влияют:

- фазы менструального цикла (перед менструацией и во время нее ↑ Fe)
- беременность (первые недели ↑ Fe)
- прием оральных контрацептивов (↑ Fe)
- острые гепатиты и циррозы печени (↑ Fe)
- лейкоз, лимфогранулематоз (↑ Fe)
- острые инфекции с высокой лихорадкой (↑ Fe и концентрация ферритина)
- Fe содержащие продукты, в т.ч. бобовые
- Поливитаминно-минеральные комплексы

ЖДА: лечение

1. Выяснение и устранение причин дефицита Fe
2. Назначение патогенетической терапии

- Потребность в Fe (мг) = $3 \times$ масса тела (кг)/дефицит Hb (г/100 мл крови)
- **Дефицит Hb** – это разница между показателем гемоглобина в норме (14-16г) и показателем его у больного. Для восстановления депо железа требуется 0,5 г.
- Расчет курсовой дозы ПЖ **$A=0,066 M (100-6 Hb)$** ,
Где А-курсовая доза, мг
М-масса тела больного, кг
Hb- содержание Hb в крови, г/л

ЖДА: лечение

- ЖДА нельзя вылечить диетой
- ЖДА надо лечить только ПЖ, преимущественно внутрь
- ПЖ парэнтерально – в особых случаях!

- Переливание крови или эритромаcсы:
 - только при тяжелой анемии с гемодинамическими нарушениями
 - перед операцией при Hb < 80 г/л
 - перед родами при Hb < 80 г/л

- Лечение продолжают еще 1-2 мес. после нормализации Hb (депо Fe в организме)

- Приём ПЖ в дальнейшем зависит от клинической ситуации

ЖДА: ПЖ парэнтерально

Всегда Fe^{3+}

Возможны осложнения

Показания:

- нарушение всасывания (патология кишечника - энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника, резекция желудка по Бильрот II с выключением ДПК ...)
- обострение язвенной болезни (кровотечения)
- идиосинкразия к ПЖ для приема внутрь
- необходимость быстрого насыщения организма Fe (перед оперативным вмешательством)

ПЖ/ парэнтеральна

- Феринъект(флаконы 500,100мг – 15мг/мл)- не требует введения тест дозы; до 1000мг в виде разовой инфузии за 15 мин.; болюсом до 200 мг!

Не содержит декстрана, низкая вероятность интоксикации!

- Венофер
- Феррум лек

ЖДА: ПЖ внутрь

Две основные группы:

- Ионные препараты Fe (солевые и полисахаридные соединения Fe^{2+})
 - содержащие только Fe^{2+} (железа сульфат – сорбифер, ферроплекс ...)
 - содержащие витаминно-минеральные добавки (ферроплекс-дурулес, тардиферон, фенюльс, активферрин-комполитум, феертаб, гемофер, тотема ...)
- Неионные соединения (гидроксид-полимальтозный комплекс Fe^{3+} (мальтофер, мальтофер фол, феррум-лек), протеиновый комплекс Fe^{3+} (ферлатум, ферлатум фол))

Побочные эффекты ПЖ

Внутри:

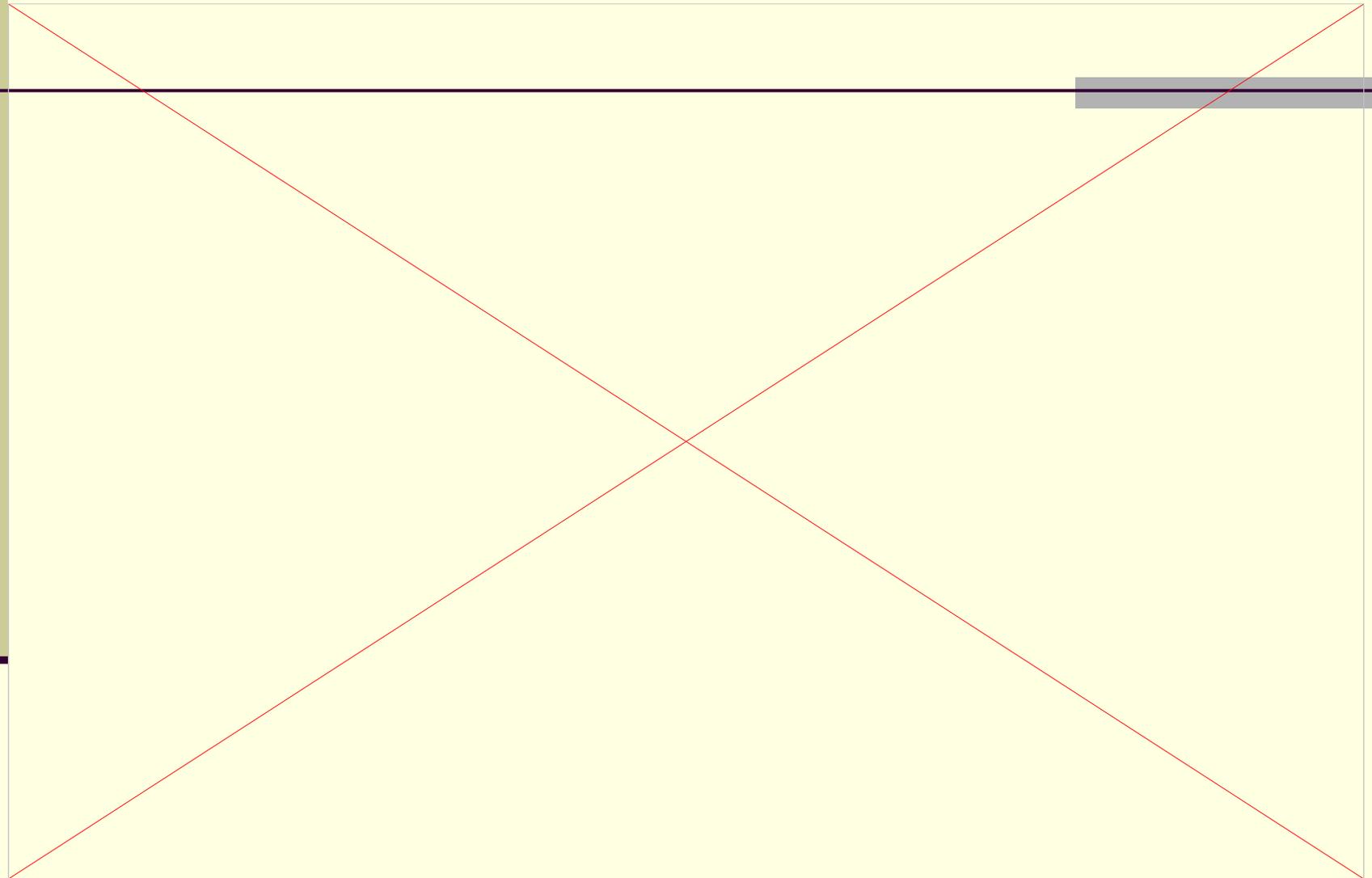
- тошнота, анорексия, металлический вкус во рту, запоры/поносы
- раздражение/некрозы слизистой ЖКТ
- Что делать:
 - после еды
 - снижение дозы, но: всасывание блокируется апоферритином кишечника (не связанным с железом ферритином)
 - ПЖ с замедленным высвобождением (пролонгированный эффект всасывания)

Парэнтерально:

- защитного барьера апоферритина нет → гемосидероз

	<i>ИОННЫЕ</i>	<i>НЕИОННЫЕ</i>
Валентность Fe	Fe²⁺	Fe³⁺
Всасывание	Пассивная диффузия	Активная абсорбция
Скорость всасывания	Быстрая	Медленная
Влияние пищи и ЛС	Да	Нет
Метаболизм	В крови Fe²⁺ окисляется феррооксидазой-1 в Fe³⁺, соединяется с трансферрином и ферритином, образуя пул депонированного железа	Fe³⁺ переносится на трансферрин и ферритин непосредственно из препарата, и затем депонируется
Элиминация из сыв.	Медленная	Быстрая
Прирост уровня Нв	3-4 недели	3-4 недели
Оксидативный стресс	Да	Нет
Возможные осложнения	- металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, - диспепсия (тошнота, рвота, запор, диарея) - некроз слизистой оболочки желудка (редко)	- в отдельных случаях возможны диспепсические реакции
Механизм побочных эффектов	Прямое цитотоксическое повреждение железом клеток мозга и печени	Сравнительно редко

ВСАСЫВАНИЕ СОЛЕЙ ЖЕЛЕЗА

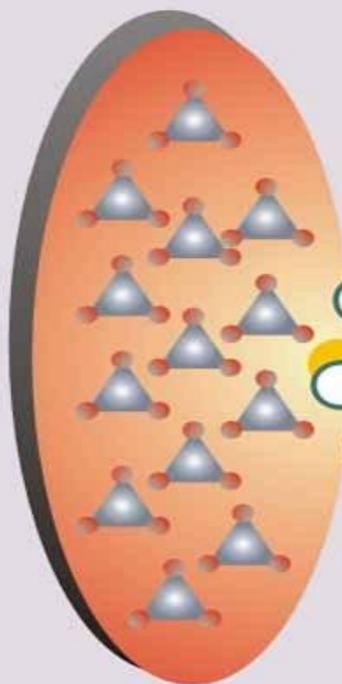


Пассивное всасывание за счет градиентов концентраций

ВСАСЫВАНИЕ ФЕРЛАТУМА (III)

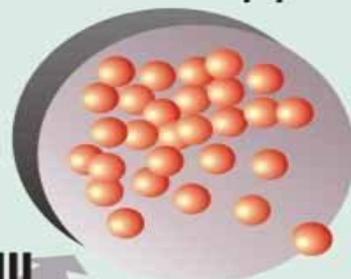
ЖЕЛЕЗО-ПРОТЕИН СУКЦИНИЛАТ

Активное всасывание в виде **Fe III**



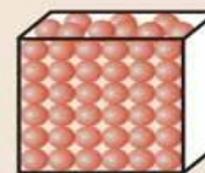
Желудочно-кишечный тракт

Ферритин

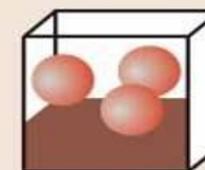


Fe III

Трансферрин



Ферритин
Fe III



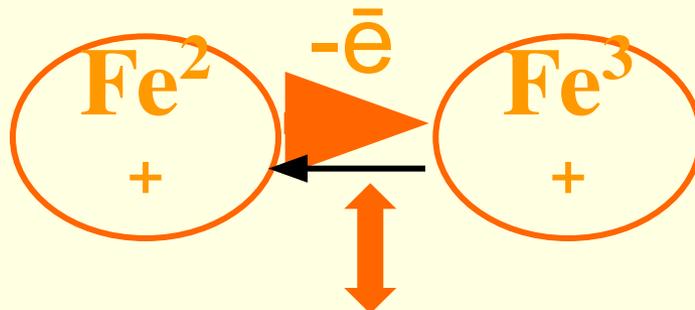
Включение
в Hb

Er

Кровь

Активное всасывание с участием белка-переносчика.

Потенциальная токсичность Fe^{2+}



+ свободно-радикальное соединение с отрицательным зарядом

Цепные свободнорадикальные реакции

Перекисное окисление липидов

Повреждение нуклеиновых кислот

Повреждение белков

Повреждение мембран

Мутагенные эффекты

Инактивация ферментов

Перегрузка железом Fe II

```
graph TD; A[Перегрузка железом Fe II] --> B[Окислительные повреждения: воспаление, некрозы]; B --> C[Активация фиброгенеза]; C --> D[Канцерогенез];
```

**Окислительные
повреждения:
воспаление, некрозы**

**Активация
фиброгенеза**

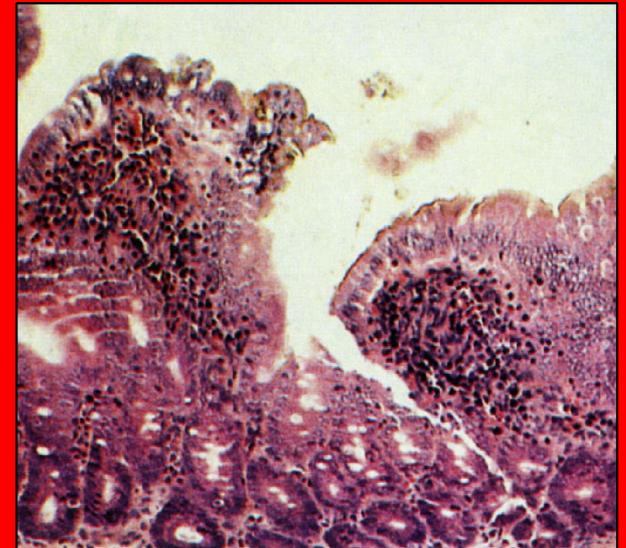
Канцерогенез

*Fe III не оказывает
раздражающего действия на
слизистую оболочку желудка
и 12-п кишки*

*Fe II приводит к
хроническому воспалению
слизистой оболочки
желудка и 12-п кишки*



*Микропрепарат слизистой
проксимального отдела 12-пер.кишки
лабораторной крысы. Прием препарата
Ферлатум в дозе Fe(III) 200мг/кг.*



*Микропрепарат слизистой проксимального
отдела 12-пер.кишки лабораторной крысы.
Прием препарата FeSO4 в дозе Fe(II)
200мг/кг.*

Оптимальное содержание Fe

Ведущие специалисты рекомендуют для профилактики и лечения ЖДА препараты Fe в суточной дозе 40-120мг.

Ферлатум содержит 40 мг Fe 3+ в одном флаконе.

Профилактика ЖДА
у групп риска

1 флакон в сутки

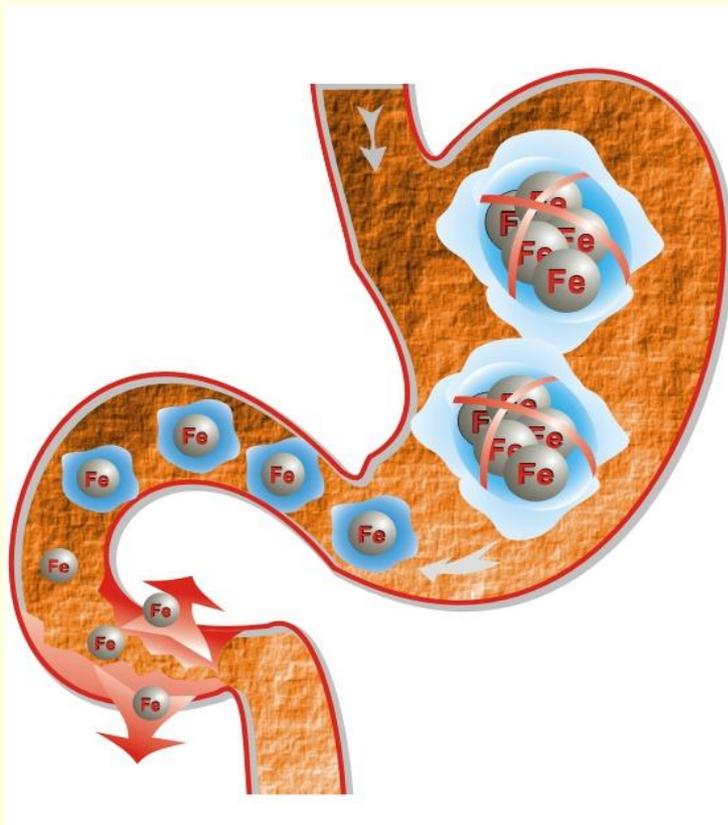


Лечение

2 флакона в сутки



Отличная переносимость



В кислой среде желудка:

Вокруг ионов железа
образуется защитная
белковая оболочка



исключается
раздражающее действие
железа на ЖКТ

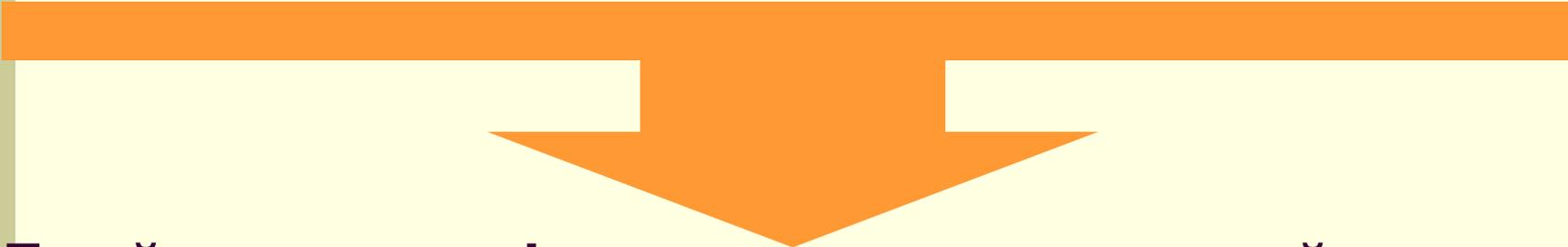


отличная переносимость

• Уникальность

Состав: Fe (III) на белковом носителе.

Белок выполняет двойную функцию: 1) транспортную, 2) защитную (для слизистой желудка и атомов железа).



Двойственные физико-химические свойства:

pH < 7 (желудок)

Происходит преципитация белка, и вокруг ионов железа образуется плотная белковая оболочка.

pH > 7 (тонкий кишечник)

Растворение защитной белковой оболочки и высвобождение ионов железа.

	Ферлатум	Соли железа
Валентность Fe	III	II
Механизм всасывания	активный	пассивный
Биодоступность	более 67%	10 – 25%
Эффективность	высокая	относительно высокая
Переносимость	отличная (2,9%)	часты побочные эффекты (до 30 - 35%): гастропатии, запоры
Безопасность	очень высокая	возможна передозировка
Взаимодействие с пищей	нет	есть
Оксидативный стресс	не вызывает	вызывает (оксидант)
Режим дозирования	удобный	неудобный
Вкус	приятный	металлический привкус
Окрашивание зубов	не бывает	бывает, иногда необратимо
Комплаенс (приверженность пациентов к лечению)	высокий	часты отказы от лечения

XXI век

Fe(III)
протеино-
вый комплекс



XX век

Fe(III) полималь-
тозный комплекс



Fe(II)+Витамины

Fe(II)



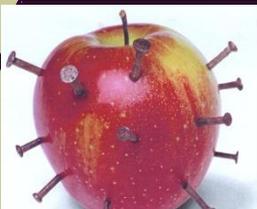
*Это было актуально
для наших мам и бабушек!*

Капли Бехтерева
(Железные опилки, спирт,эфир)



XIX век

*Этим лечили
наших прабабушек*



Яблоки
+ старые ржавые гвозди

ЖДА: оценка эффективности ПЖ

- Субъективное улучшение через 48 часов после начала лечения
- «Ретикулоцитарный криз» через 7-10 дней
- Величина и темпы прироста Hb:
 - ↑ на 1% в день
 - ↑ на 10% (15 г/л) за 3 недели
 - нормализация через 3-4 недели (6-8 недель)
- Нормализация ОЖСС через 3-6 месяцев

Отсутствие реакции:

- неправильный диагноз
- неправильный (нерегулярный) прием ПЖ
- продолжающаяся потеря Fe
- нарушение всасывания Fe
- сочетание с B_{12} и ФДА

ЖДА: оценка эффективности ПЖ

- Субъективное улучшение через 48 часов после начала лечения
- «Ретикулоцитарный криз» через 7-10 дней
- Величина и темпы прироста Hb:
 - ↑ на 1% в день
 - ↑ на 10% (15 г/л) за 3 недели
 - нормализация через 3-4 недели (6-8 недель)
- Нормализация ОЖСС через 3-6 месяцев

Отсутствие реакции:

- неправильный диагноз
- неправильный (нерегулярный) прием ПЖ
- продолжающаяся потеря Fe
- нарушение всасывания Fe
- сочетание с B_{12} и ФДА

Отравление ПЖ (клиника)

Механизм: прямое цитотоксическое повреждение клеток (тяжелое отравление - концентрация Fe > 90 мкМоль/л)

Симптомы:

- 1 фаза: через 30-60 минут боли в животе, рвота, кровавый стул; ацидоз, коллапс, кома, смерть через 4-6 часов в 20%.
- 2 фаза: период улучшения 8-16 часов → выздоровление
- 2 фаза: при тяжелом отравлении →
- 3 фаза: коллапс, судороги, кома, смерть через 24 часа
- 4 фаза: через 1-2 месяца → непроходимость ЖКТ (рубцы)

Отравление ПЖ (лечение)

- промывание желудка:
 - < 1 часа - 1% р-р соды или десферал (5 г десферала свяжут 10 табл. ПЖ)
 - >1 часа - риск перфорации
 - связывание Fe (образование хелатных комплексов) - десферал 5-10 г в 100 мл изотонического раствора NaCl
- эксиджад
- ЭДТА
 - сырые яйца и молоко (?)
 - коррекция водно-электролитного баланса, ацидоза, гипотензии

Отравление Fe (Гемохроматоз)

- Нарушение обмена веществ (аут-рец тип) с увеличением всасывания Fe в кишечнике и отложением его в гепатоцитах, селезенке, поджелудочной железе, гипофизе, миокарде, надпочечниках, Щ/Ж, яичниках, коже, суставах.
- Бронзовая пигментация кожи
- Гепатомегалия, м.б. спленомегалия
- СД, нарушение Щ/Ж, надпочечников, кардиомиопатия
- ↑↑Fe сыворотки
- ↑ насыщен Fe трансферрин
- ↑ферритин
- Лечение: диета без продуктов богатых железом, кровопускание 1 раз неделю (500 мл) до легкой анемии
- Антидот – дифероксамин (дисферал) – 10мл 10% - 40 дней в/в

Отравление, перегрузка железом

- После переливания 20 единиц донорских эритроцитов пациенты попадают в группу риска развития перегрузки железом.
- При концентрации ферритина сыворотки более 1000 мкг/л у трансфузионно зависимых пациентов необходимо начинать хелаторную терапию
- ЭКСИДЖАД -20 мг/кг массы тела – нач.сут. доза

ЖДА: железо и фолаты

- Фолиевая кислота улучшает метаболическое использование железа, поскольку дефицит фолатов блокирует эритропоэз и выработку гемоглобина, тем самым препятствуя физиологическому использованию доступного железа
- Больные B_{12} и ФДА:
 - при лечении повышается продукция клеток в костном мозге → быстро расходуется Fe из депо

ЖДА: Ферлатум Фол

- Железо в сочетании с фолатами обладает большей эффективностью, чем просто железо при лечении ЖДА, в том числе у беременных

Показания:

- Лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа
- Профилактика ЖДА во время беременности
- Профилактика фолатзависимых осложнений беременности и пороков развития плода

ЖДА: Ферлатум Фол

- Железа протеин сукцинилат 800 мг (эквивалентно 40 мг Fe^{3+})
- Кальция фолината пентагидрат 0,235 мг (эквивалентно 0,200 мг кальция фолината или 0,185 мг фолиновой кислоты)



Дифференциальная диагностика ЖДА и др. гипохромных анемий

- ***анемии, связанные с нарушением синтеза гема:***
наследственные сидероахрестические анемии, воздействие препаратов (изониазид, ПАСК и др.), алкогольная интоксикация, контакт со свинцом и др. - ↓ активность ферментов (гемсинтетаза), обеспечивающих включение железа в молекулу гема;

- ***талассемия*** — наследственная гемолитическая анемия, связанная с нарушением синтеза глобина.
 - гемолиз (ретикулоцитоз, ↑ уровня непрямого билирубина, увеличение селезенки),
 - высокое содержание железа в сыворотке и в депо,
 - гипохромная анемия

- ***анемии, связанные с хроническими заболеваниями:***
Железоперераспределительные - истинного дефицита железа нет.
 - Умеренно гипохромные,
 - Fe в сыворотке снижено,
 - ОЖСС в норме или ↓ (отличие от ЖДА). Ферритин в крови повышен.

ПРИ АНЕМИИ:

- **Уровень Hb:**

- у мужчин – ниже 130 г/л,
- у женщин – ниже 120 г/л

- **Количество эритроцитов:**

- у мужчин -меньше $4,5 \times 10^{12}$ /л,
- у женщин - меньше $3,8 \times 10^{12}$ /л

- **Цветовой показатель:**

- 0,86-1,05 (за пределами значений).

- **Ретикулоциты:**

- 2-12 промилле (0,2-1,2 %), или 25000-75000 в 1 мкл