

# 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 (УЗИ-обследование)

---

- Печень: левая доля до 80 мм;  
                правая доля до 135 мм
  - Воротная вена: до 16 мм
  
- Селезенка: S в норме 50 см<sup>2</sup>
  - спленомегалия – S > 90-100 см<sup>2</sup>  
(заболевания крови);
  - S= 60-90 см<sup>2</sup> (гепатиты, цирроз)
  - в норме - не пальпируется!

# 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**

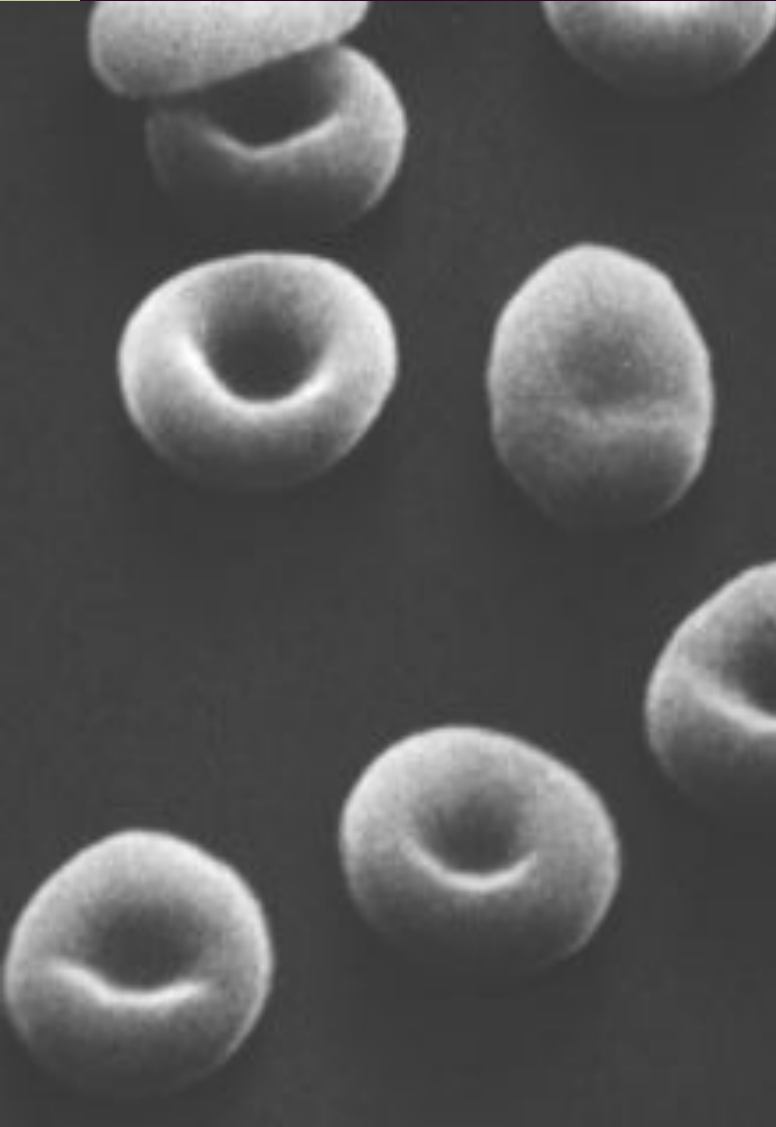
# Анемии (показатели гемограммы у здоровых лиц)

- 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.

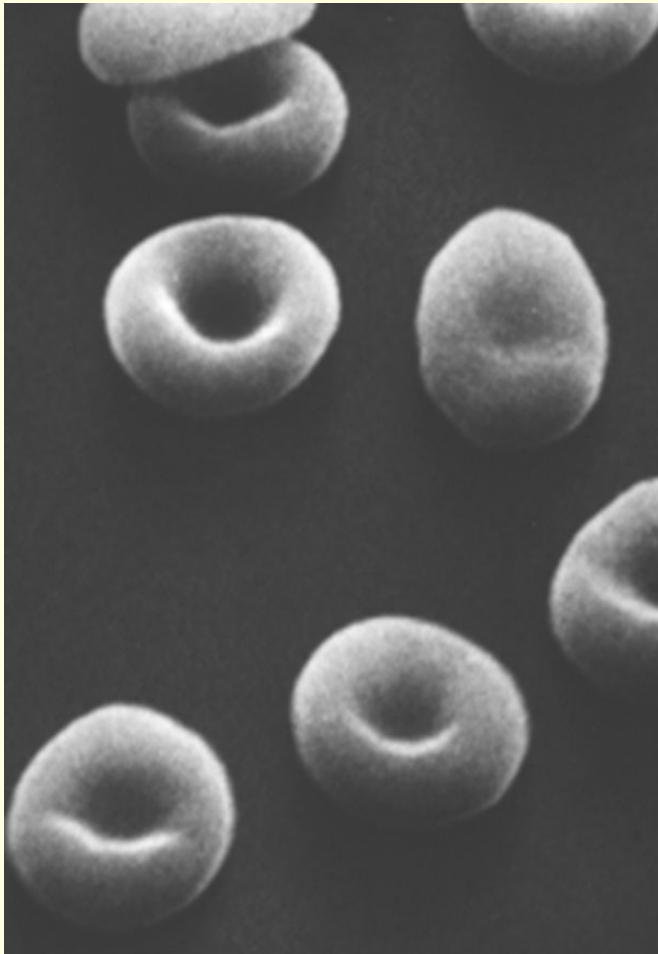


# Эритроциты - МОРФОЛОГИЯ



- 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)

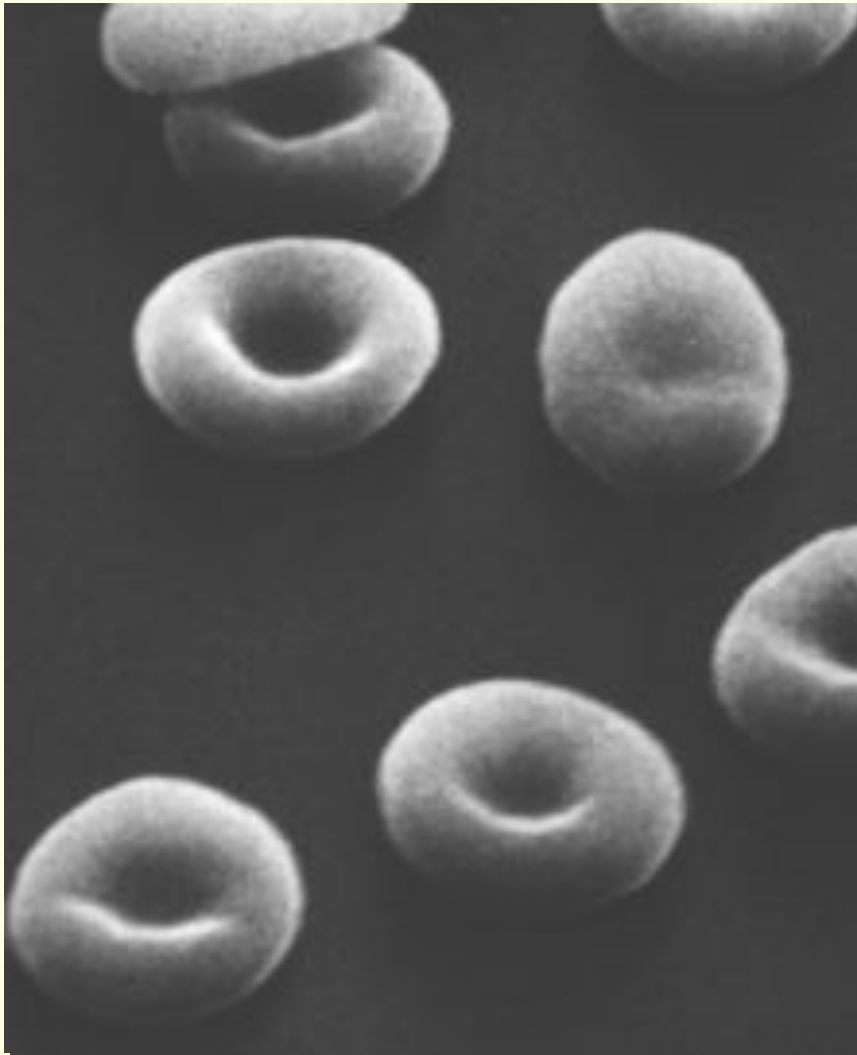


Основная функция – дыхание тканей (перенос  $O_2$ )

также:

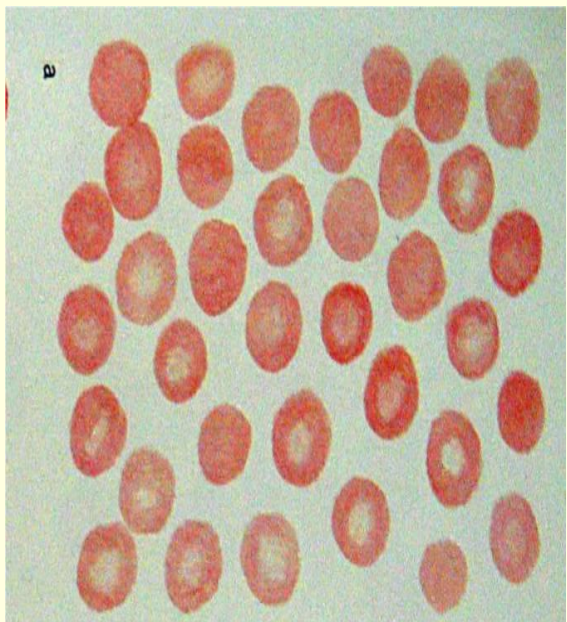
- гемостаз
- ферментные системы
- КОС крови и ионное равновесие плазмы
- адсорбция и транспортировка аминокислот, антител, токсинов и лекарственных веществ
  
- иммунитет
- у женщин 3,9-4,7 млн
- На поверхности эритроцитов - агглютиноген Rh-фактор, присутствует у 86% людей, у 14% отсутствует

# Эритроциты

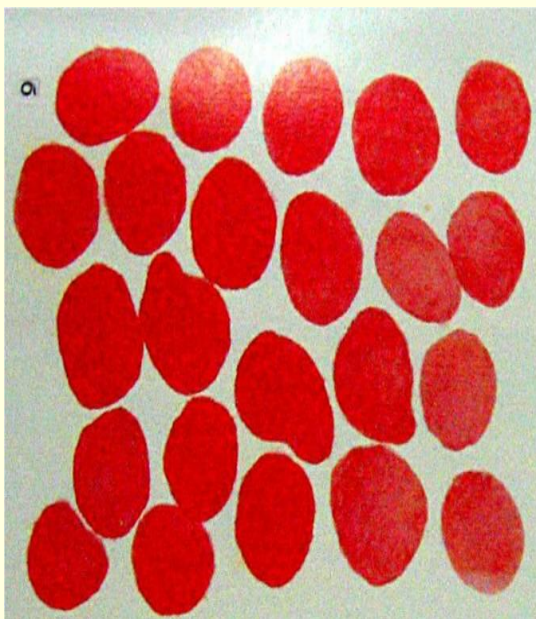


- Эритроциты человека - безъядерные клетки
- Форма двояковогнутых дисков (дискоциты)
  - *наибольшая площадь поверхности по отношению к объёму*
  - *наилучший газообмен*
- Средний объем Эр  
MCV = 84-95
- Диаметр = 7,1-7,9 мкм

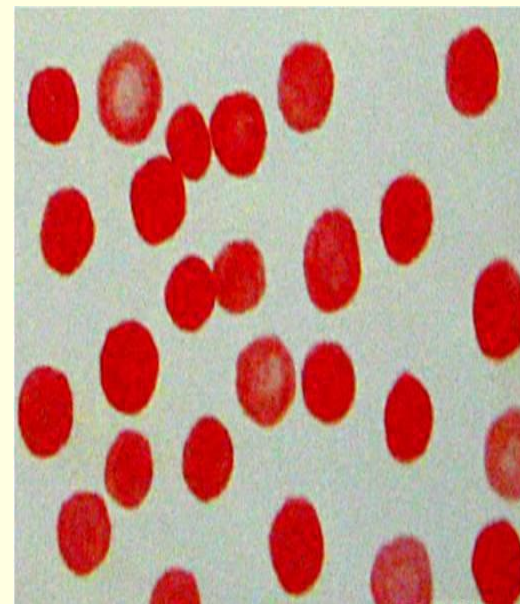
# Формы эритроцитов



Нормоциты 75%  
d 7,1-7,9 мкм



Макроциты 12,5%  
d > 8 мкм

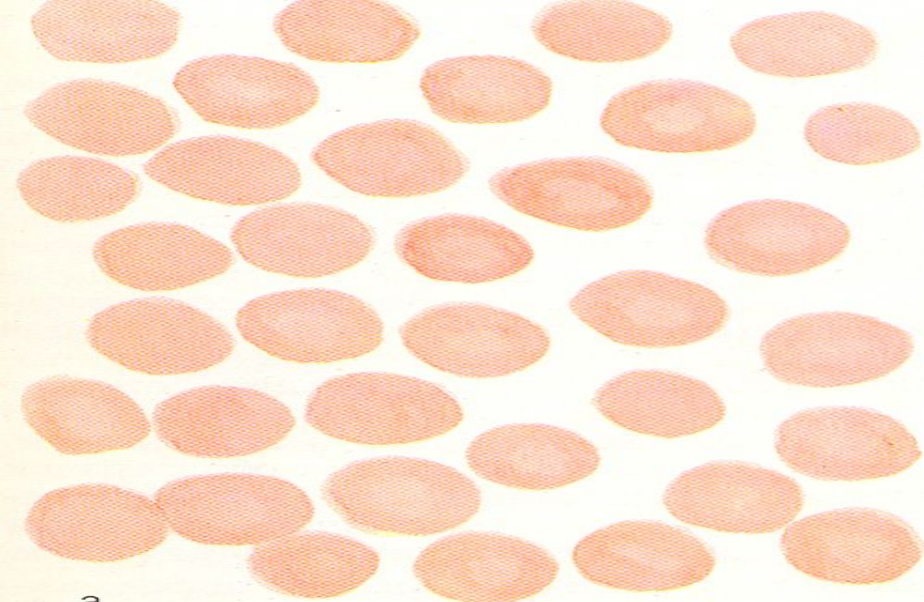


Микроциты 12,5%  
d < 7 мкм

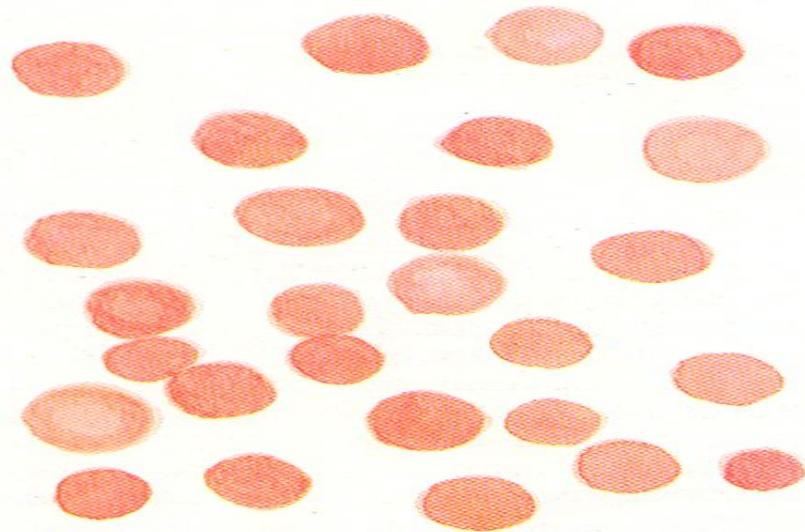
# ЭРИТРОЦИТЫ (морфология)

---

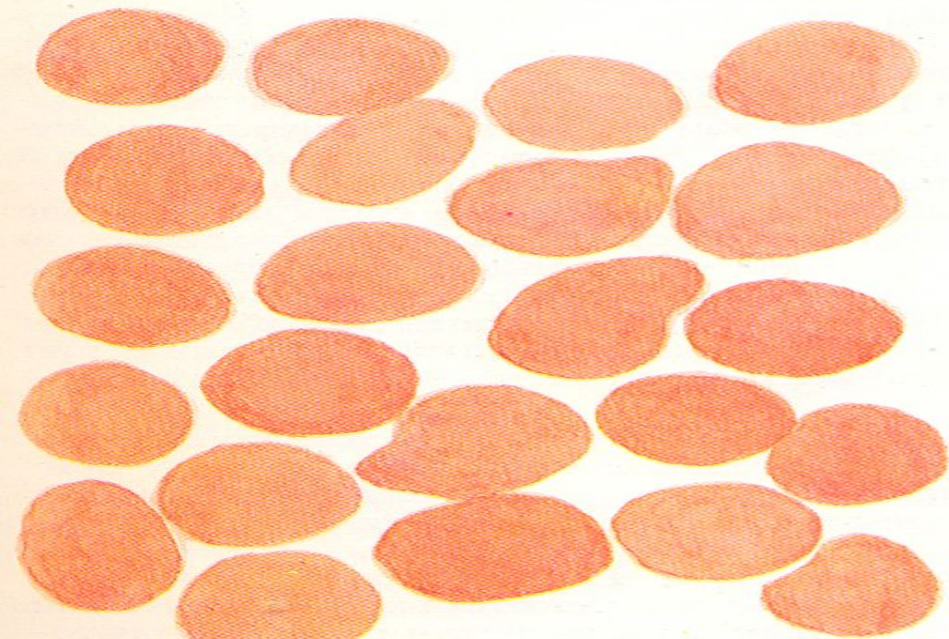
- АНИЗОЦИТОЗ (размеры)
- ПОЙКИЛОЦИТОЗ (форма)
- ПОЛИХРОМАЗИЯ (окраска)
- (RDW) Эритроцитарное распределение



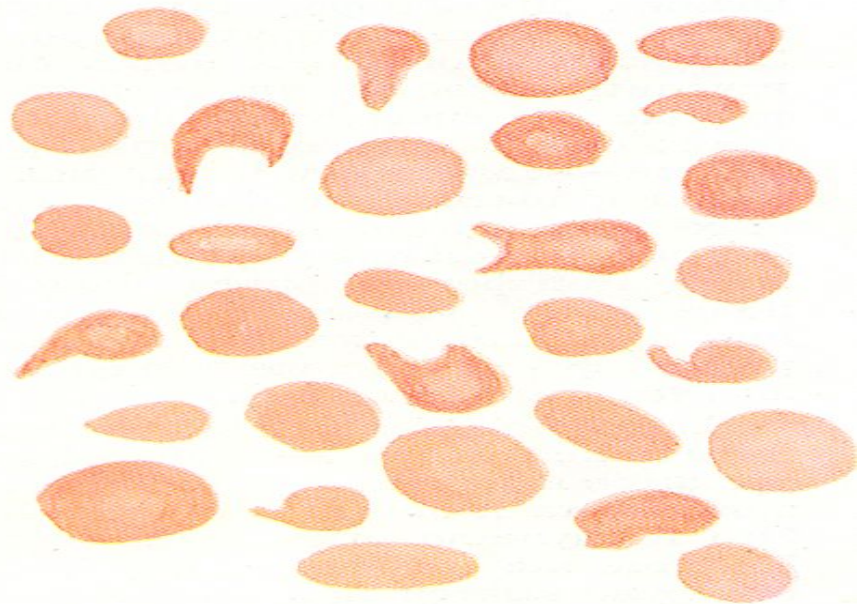
**а** Нормальные эритроциты



**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:

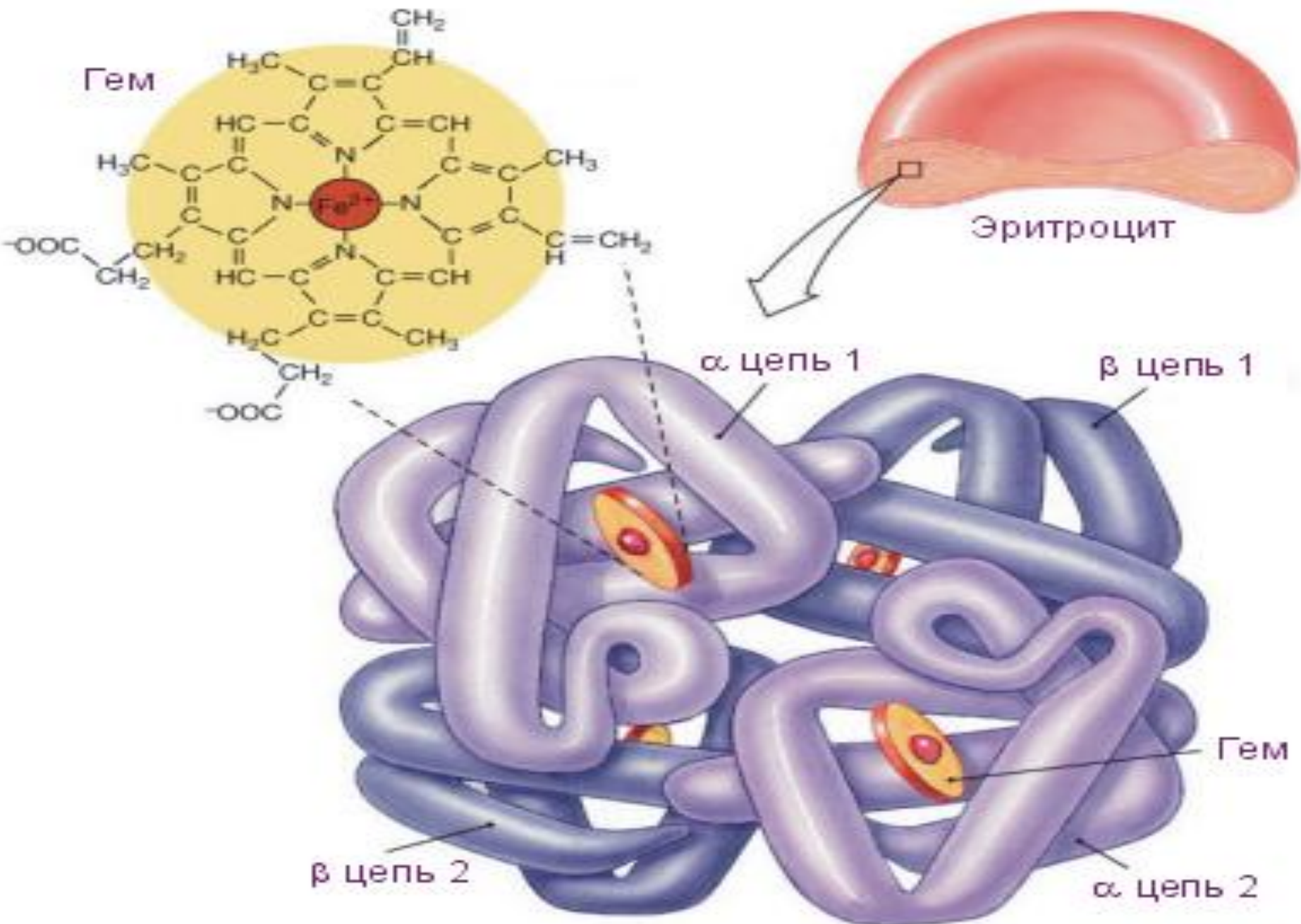
- ГЕМ (4% от всего Hb): комплексное соединение протопорфирина IX с Fe
- ГЛОБИН: белок, более 140 АК

# Гемоглобин

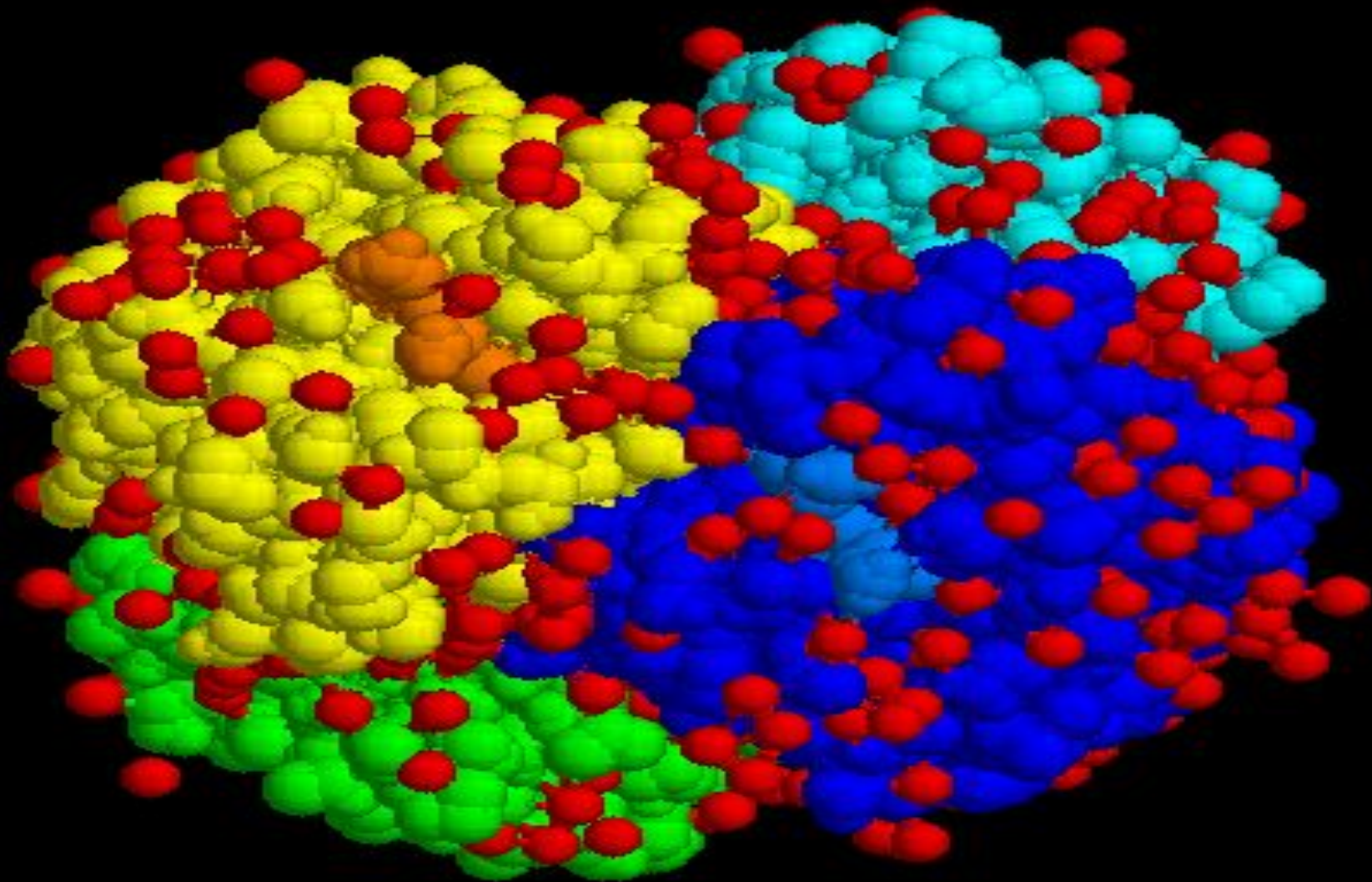
---

- 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 В<sub>12</sub>)

# Морфологическая классификация (по содержанию Hb)

---

- Гиперхромная (ЦП > 1,05) - при некоторых гемолитических формах, при отсутствии антианемического фактора (витамина В<sub>12</sub>), 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

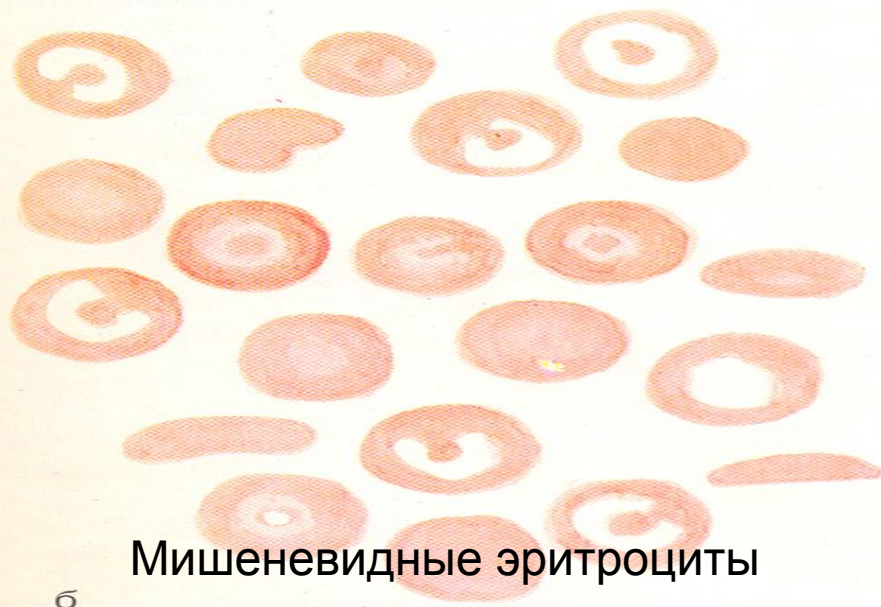
- Эллипсоцитоз (овальноклеточная анемия)
- С-гемоглобиновая болезнь (только среди негров) – мишеневидные клетки
- Макроцитарная семейная гемолитическая анемия типа Хадена
- Наследственная нешаровидноклеточная гемолитическая анемия Кробзи
- Конституциональная гиперхромная овальноклеточная анемия Фанкони
- 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 (дэфрэндоциты); 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 гемоглобинурия)***

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

Кровь:

- псевдомакроплатения (большие полихроматофильные Эр)
- лейкопения и относительный лимфоцитоз
- ретикулоцитоз до 150%
- гемоглобинемия 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 В<sub>12</sub> 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 В<sub>12</sub> 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
  
- В<sub>12</sub> измеряют с помощью меченного радиоактивного кобальта, определяют его выделение с мочой и калом

# Витамин В<sub>12</sub>: 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 В<sub>12</sub> 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 В<sub>12</sub>: 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 В<sub>12</sub> 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

# $B_{12}$ дефицитная анемия: диагностика

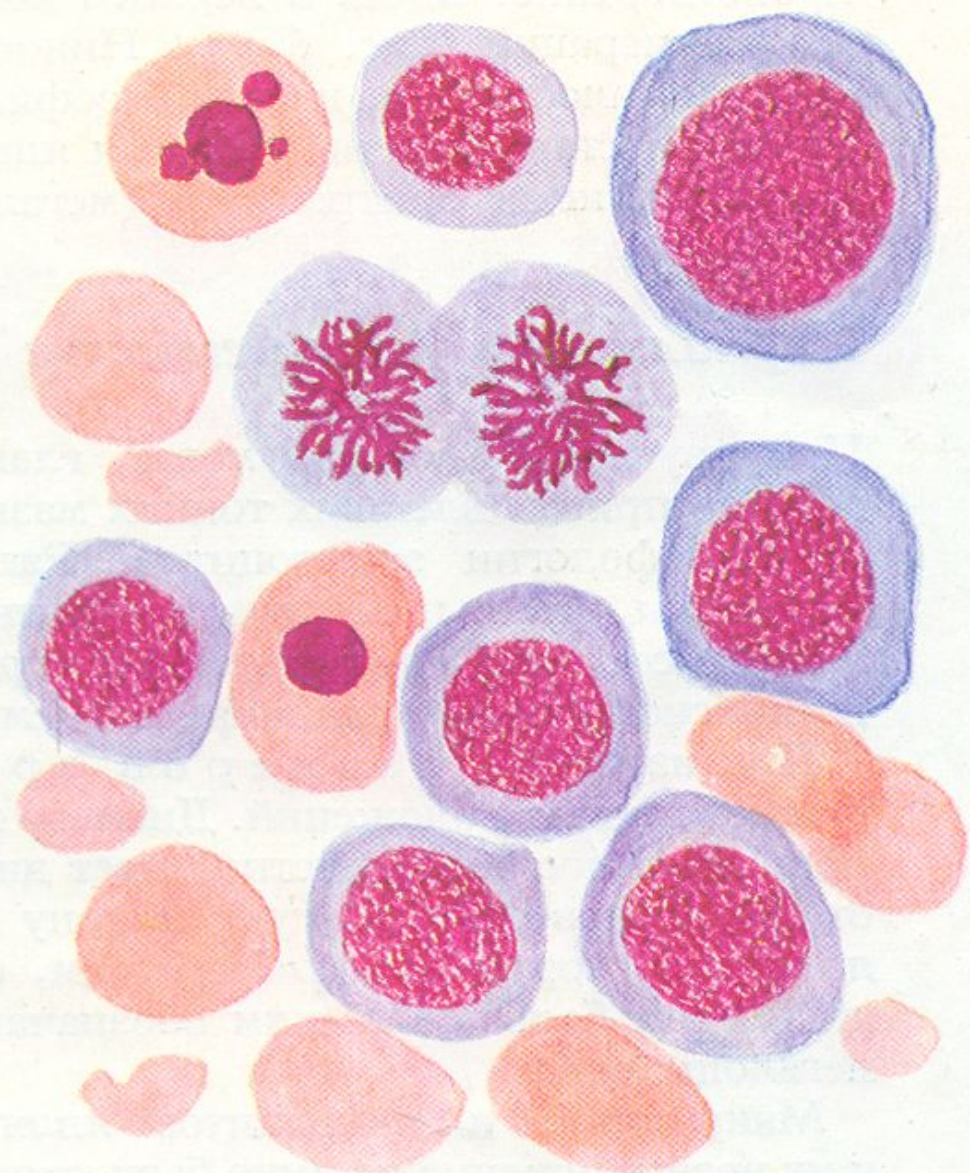
---

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  $B_{12}$ , приема поливитаминов, фолиевой кислоты



В



Г

*Эритропоэз при В12-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

# В<sub>12</sub> 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<sub>с</sub> В<sub>9</sub>

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 макроплатии.
- Спленогенная анемия - ↑ селезёночного гормона (тормозит созревание клеток в КМ). ЦП > 1, макроплатия; 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 мышцах<sup>1</sup>:

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 <sup>8</sup> 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 тела<sup>1</sup>

■ **Пример:**

■ Мужчина массой тела 80 кг

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

■ Женщина массой тела 60 кг

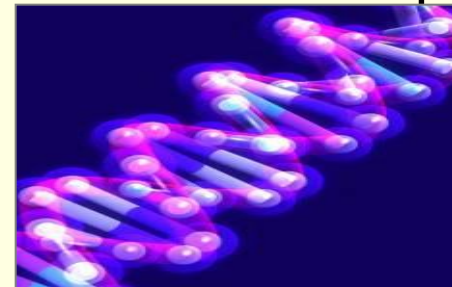
$60 \times 40 \text{ мг} = 2\,400 \text{ мг} \sim 2.5 \text{ г}$

Каждый мл крови содержит приблизительно 0,5 мг железа

# Железо – жизненно необходимый элемент

---

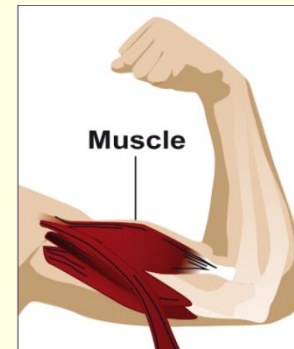
- Постоянное количество Эр. в крови: 4-6 x  $10^{12}$  в 1 л.
- Необходимо внутриклеточным ферментам (каталаза, пероксидаза – АОЗ!)
- Участвует в синтезе ДНК и регуляции клеточного цикла
- Как компонент цитохрома ответственно за транспорт электронов в дыхательной цепи



# Железо жизненно необходимо для ежедневной активности

---

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

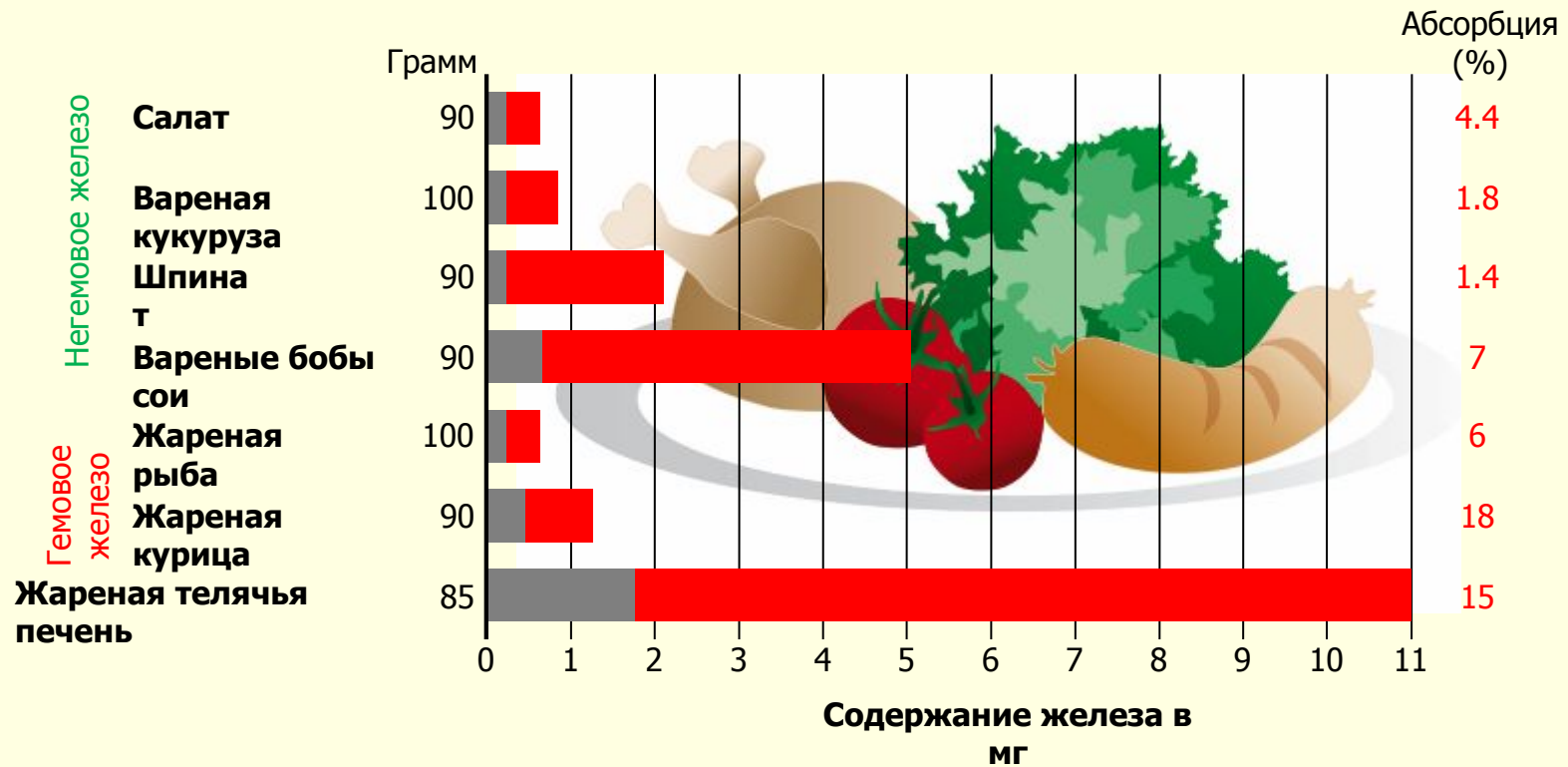


# Fe – жизненно необходимый элемент

---

- 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



<sup>7</sup> 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



мясо 2 мг/100 г



сушеные белые грибы 35 мг/100г



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



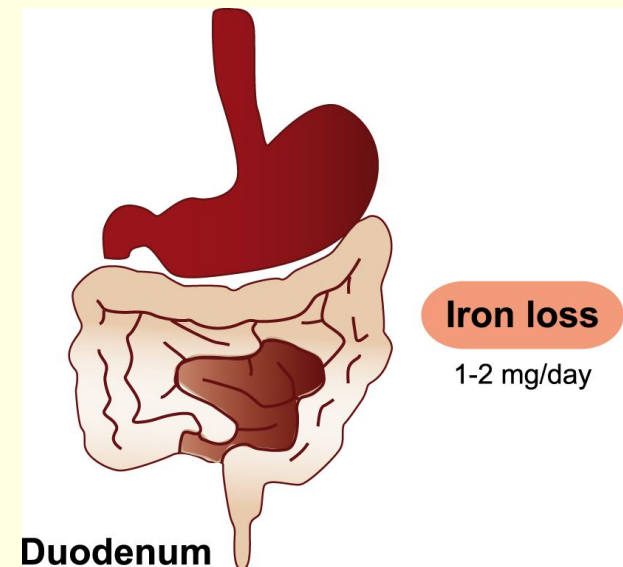
# Всасывание железа: 1 - 2 мг/день

---

- 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.

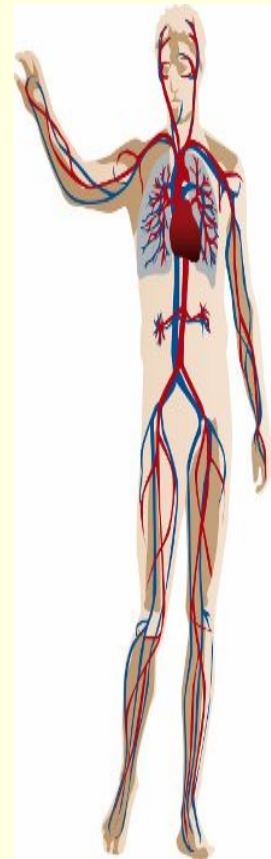
# Экскреция – 1 до 2 мг/сут

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

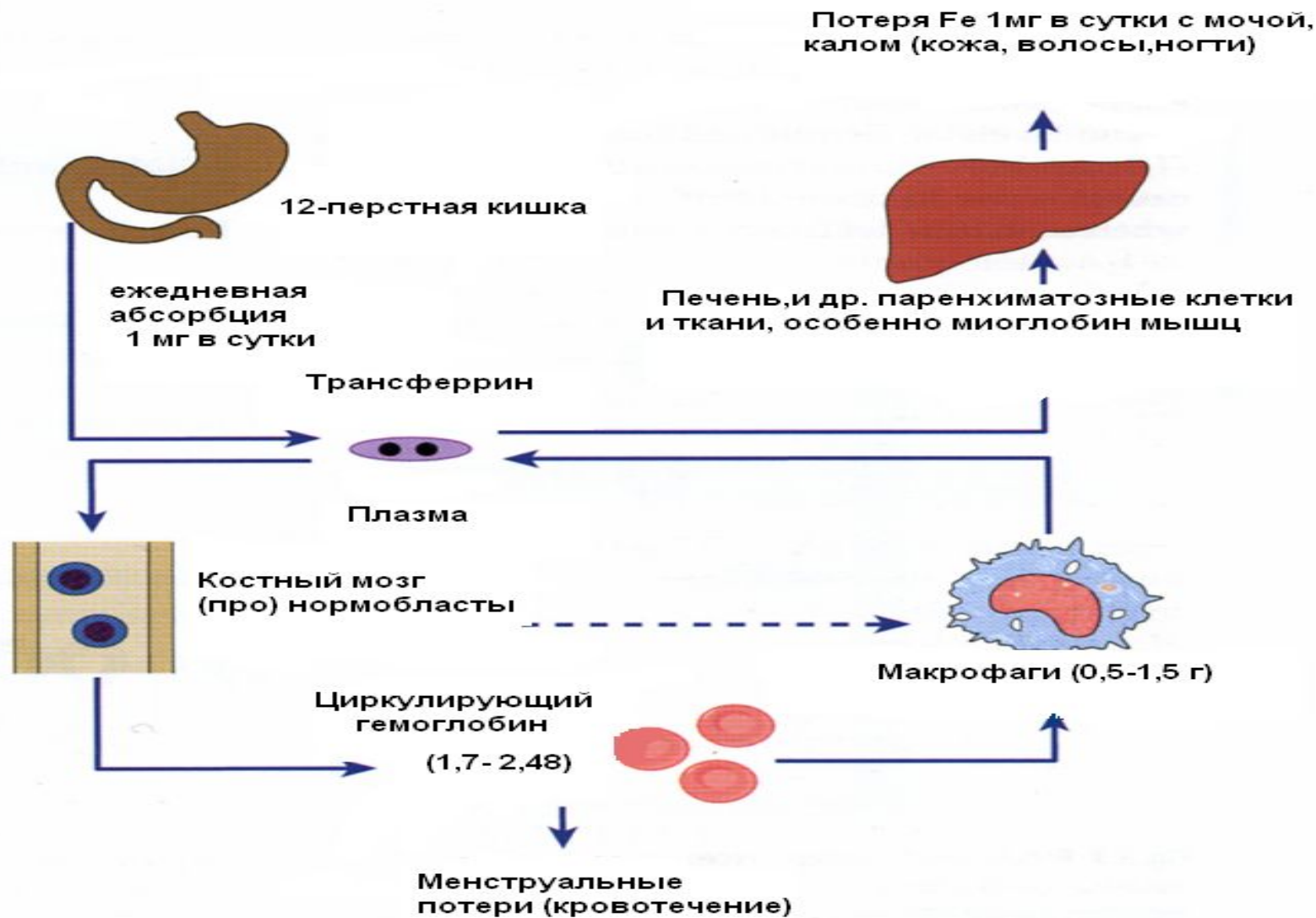


# Метаболизм железа

- 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  
железодефицитное 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 сдм<sup>1</sup>

- 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 сдм<sup>2</sup>

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**)
- $\leq 15$  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<sup>3+</sup>

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:

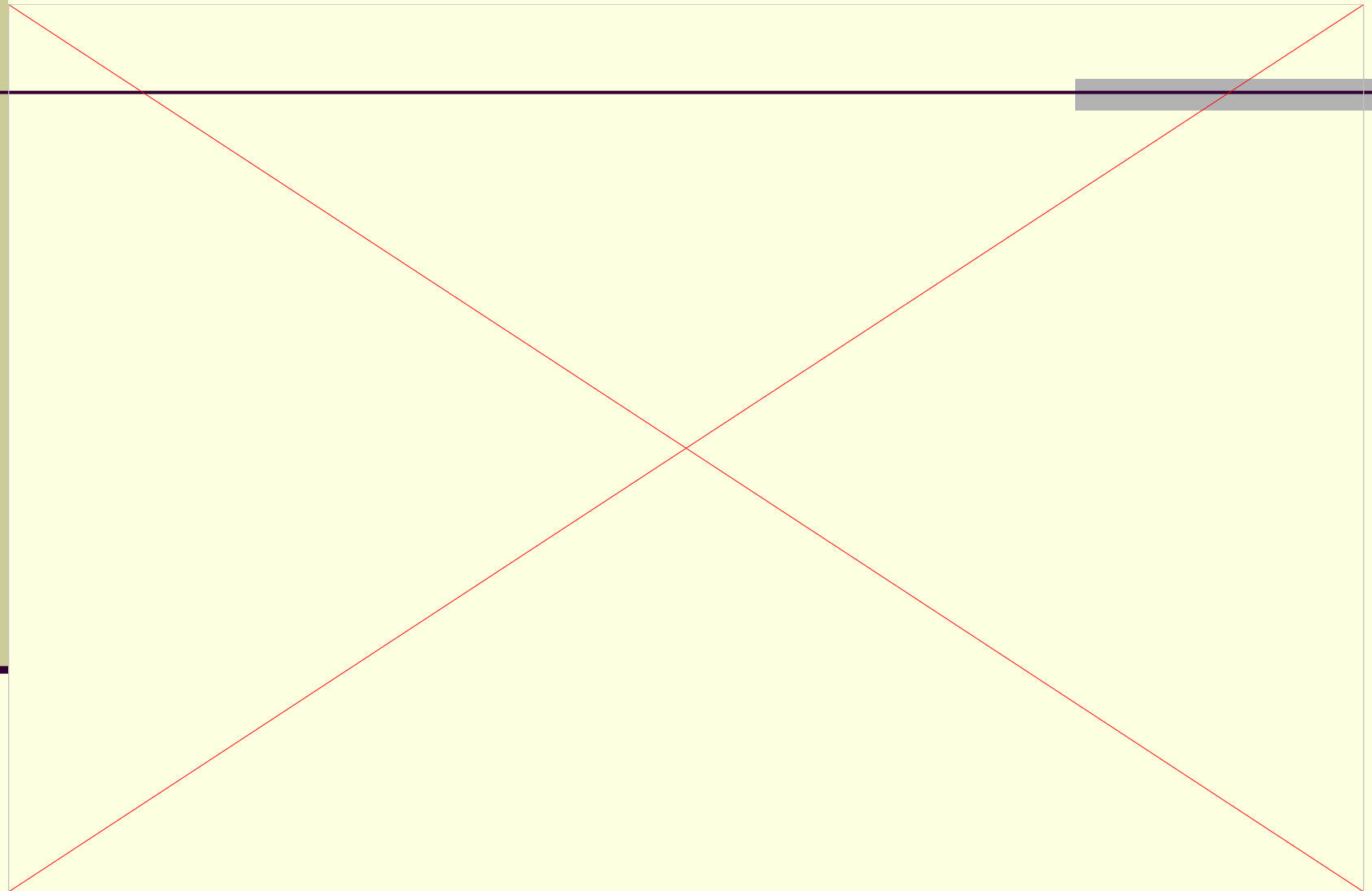
- тошнота, анорексия, металлический вкус во рту, запоры/поносы
- раздражение/некрозы слизистой ЖКТ
- Что делать:
  - после еды
  - снижение дозы, но: всасывание блокируется апоферритином кишечника (не связанным с железом ферритином)
  - ПЖ с замедленным высвобождением (пролонгированный эффект всасывания)

Парэнтерально:

- защитного барьера апоферритина нет → гемосидероз

	<i><b>ИОННЫЕ</b></i>	<i><b>НЕИОННЫЕ</b></i>
<b>Валентность Fe</b>	<b>Fe<sup>2+</sup></b>	<b>Fe<sup>3+</sup></b>
<b>Всасывание</b>	<b>Пассивная диффузия</b>	<b>Активная абсорбция</b>
<b>Скорость всасывания</b>	<b>Быстрая</b>	<b>Медленная</b>
<b>Влияние пищи и ЛС</b>	<b>Да</b>	<b>Нет</b>
<b>Метаболизм</b>	<b>В крови Fe<sup>2+</sup> окисляется феррооксидазой-1 в Fe<sup>3+</sup>, соединяется с трансферрином и ферритином, образуя пул депонированного железа</b>	<b>Fe<sup>3+</sup> переносится на трансферрин и ферритин непосредственно из препарата, и затем депонируется</b>
<b>Элиминация из сыв.</b>	<b>Медленная</b>	<b>Быстрая</b>
<b>Прирост уровня Нв</b>	<b>3-4 недели</b>	<b>3-4 недели</b>
<b>Оксидативный стресс</b>	<b>Да</b>	<b>Нет</b>
<b>Возможные осложнения</b>	<b>- металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, - диспепсия (тошнота, рвота, запор, диарея) - некроз слизистой оболочки желудка (редко)</b>	<b>- в отдельных случаях возможны диспепсические реакции</b>
<b>Механизм побочных эффектов</b>	<b>Прямое цитотоксическое повреждение железом клеток мозга и печени</b>	<b>Сравнительно редко</b>

# ВСАСЫВАНИЕ СОЛЕЙ ЖЕЛЕЗА

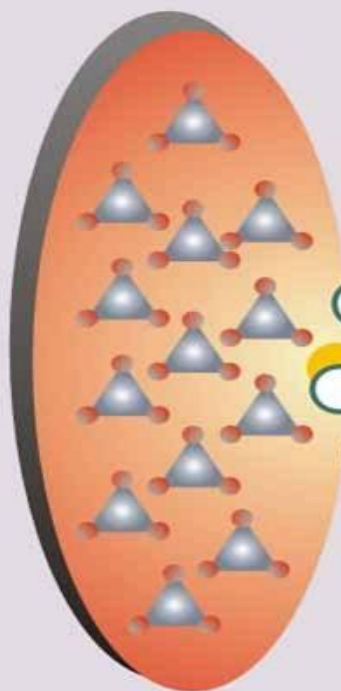


*Пассивное всасывание за счет градиентов концентраций*

# ВСАСЫВАНИЕ ФЕРЛАТУМА (III)

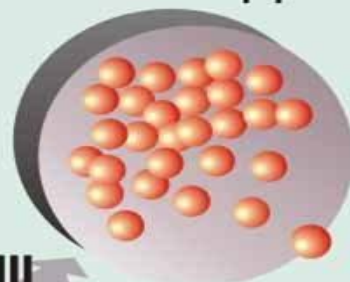
## ЖЕЛЕЗО-ПРОТЕИН СУКЦИНИЛАТ

Активное всасывание в виде **Fe III**



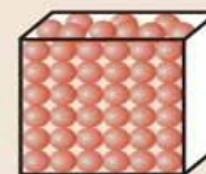
Желудочно-кишечный тракт

Ферритин

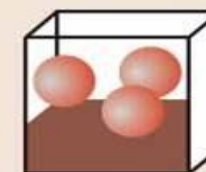


Fe III

Трансферрин



Ферритин  
Fe III



Включение  
в Hb

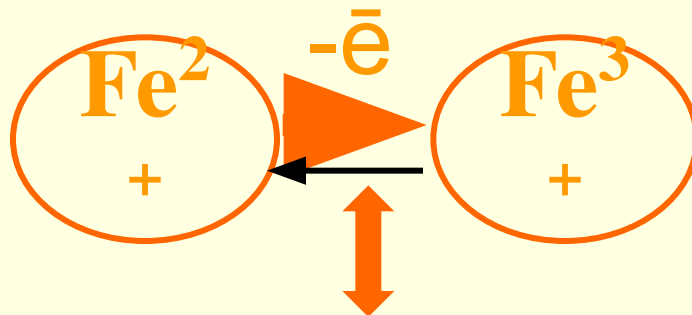


Слизистая

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];
```

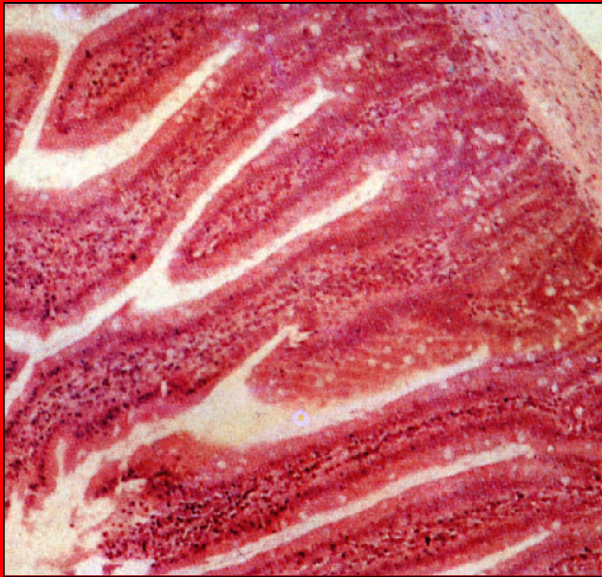
**Окислительные  
повреждения:  
воспаление, некрозы**

**Активация  
фиброгенеза**

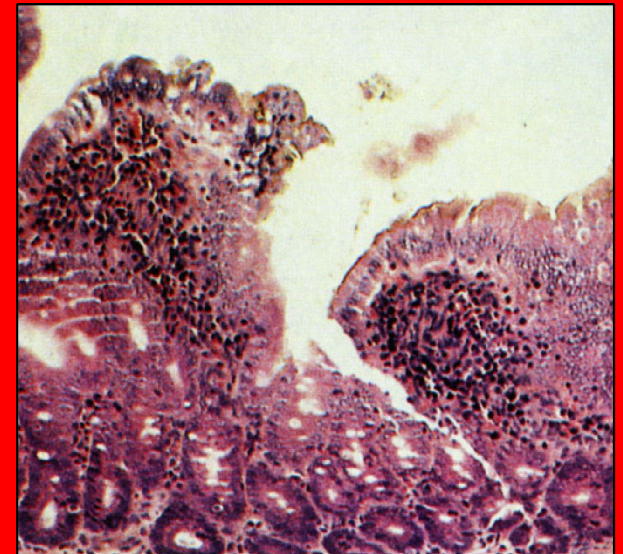
**Канцерогенез**

*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.

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

XXI век

**Fe(III)**  
протеино-  
вый комплекс



XX век

**Fe(III)** полималь-  
тозный комплекс



**Fe(II)** + Витамины

*Это было актуально  
для наших мам и бабушек!*

**Fe(II)**



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  $\text{Fe}^{3+}$ )
- 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