

«Ее зеленоватая кожа и вздувшийся, твердый, как барабан, живот свидетельствовали о плохом здоровье и постоянном недоедании... Долго ее не могли заставить есть. Никто не мог понять, почему она не умирает с голоду, пока... не открыли, что Ребекке по вкусу только влажная земля да куски известки, которые она отдирает ногтями от стен... Землю и известку она ела тайком, с сознанием вины, и старалась делать запасы, чтобы полакомиться на свободе, когда никого не будет рядом».

Габриэль Гарсиа Маркес «Сто лет одиночества»

# Анемия

< 130 (135) – М

< 120 – Ж

< 110 – беременные (после 20 нед.)

## Степени тяжести анемии по шкале критериев Национального института по изучению рака (Канада)

Степень анемии	Hb, г/л
1 – легкая	120 (Ж) / 130 (М) – 100
2 – средняя или умеренная	99–80
3 – тяжелая	79–65
4 – жизнеугрожающая	<65

## Степень тяжести анемии (по А.А.Митереву)

легкая: гемоглобин 120-90 г/л;

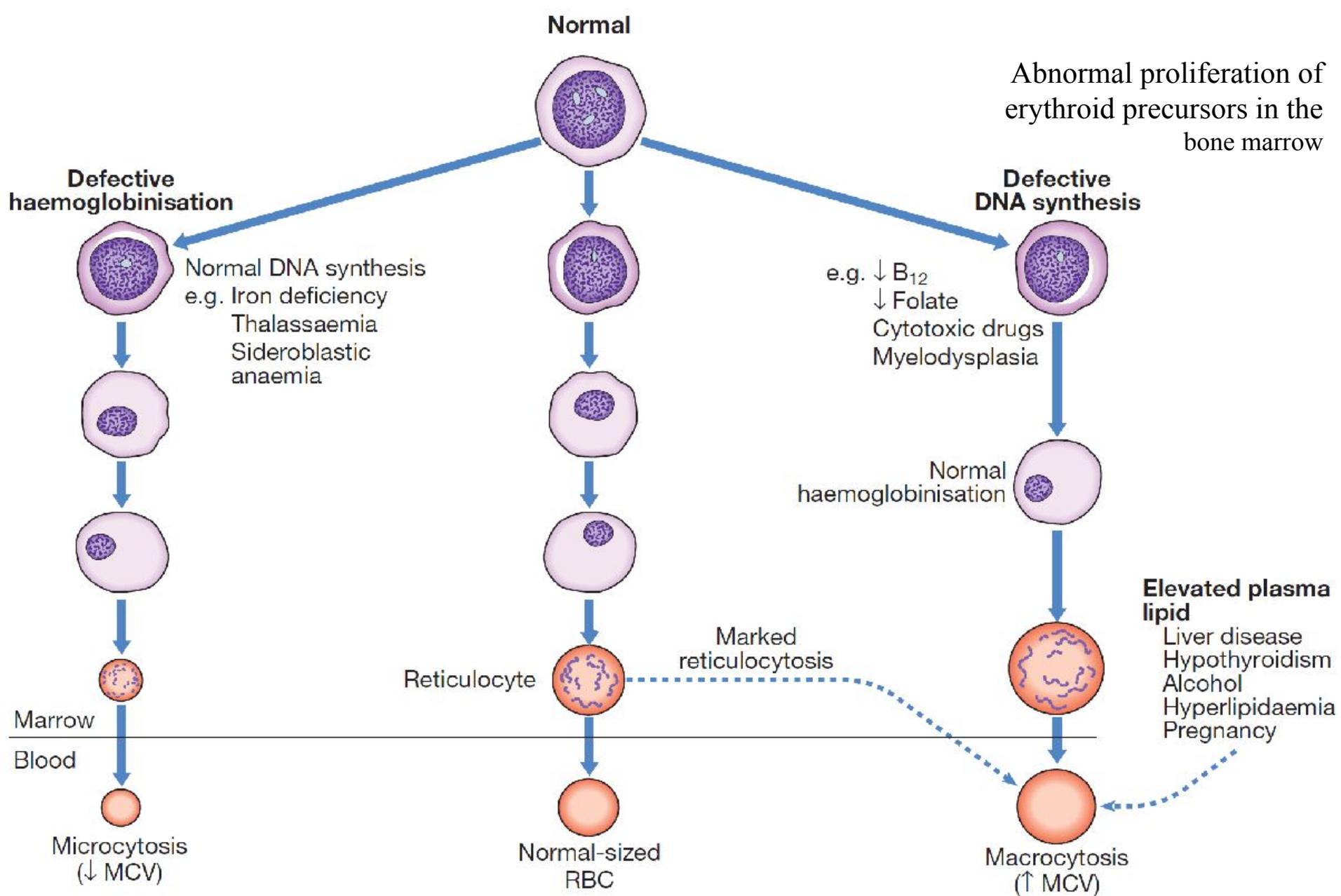
средней тяжести: гемоглобин 90-70 г/л;

тяжелая: гемоглобин менее 70 г/л.

# Морфологическая классификация

- Микроцитарные
- Нормоцитарные
- Макроцитарные

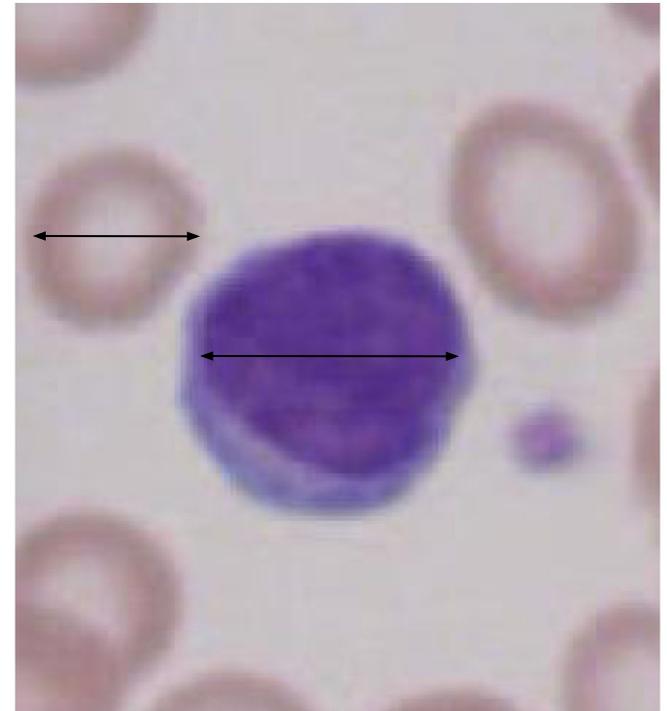
78-98 fl



# Микроцитарные анемии

**MCV < 78 fl; MCH обычно < 27 pg/L**

- ЖДА
- АХЗ
- Талассемия  
(и некоторые другие Hb-патии)
- Сидеробластная анемия
- Свинцовая интоксикация
- После кровотечения/гемолиза/  
лечения В12 (дефицит железа)



## Inherited

$\beta$  thalassaemia heterozygosity ( $\beta$  thalassaemia trait,  $\beta$  thalassaemia minor)

$\beta$  thalassaemia homozygosity or compound heterozygosity ( $\beta$  thalassaemia major or intermedia)

$\delta\beta$  and  $\gamma\delta\beta$  thalassaemia heterozygosity or  $\delta\beta$  thalassaemia homozygosity

Haemoglobin Lepore heterozygosity or homozygosity

Hereditary persistence of fetal haemoglobin homozygosity and some instances of heterozygosity (e.g. due to KLF1 inactivating mutation)

$\alpha^0$  thalassaemia heterozygosity

$\alpha^+$  thalassaemia homozygosity or, to a lesser extent, heterozygosity

Haemoglobin Constant Spring, haemoglobin Paksé and haemoglobin Quang Sze heterozygosity

Haemoglobin H disease

Sickle cell heterozygosity [10, 11] (disputed, see Chapter 8)

Haemoglobin C heterozygosity [10, 11] and homozygosity

Sickle cell/haemoglobin C disease [12]

Haemoglobin E heterozygosity [13] and homozygosity [14]

Haemoglobin D-Punjab (D-Los Angeles) heterozygosity

Heterozygosity for other rare abnormal haemoglobins producing thalassaemia-like conditions (e.g. haemoglobin Tak, haemoglobin Indianapolis)

Congenital sideroblastic anaemia

Atransferrinaemia

Ferrochelatase deficiency (erythropoietic protoporphyria) [15]

Hepatoerythropoietic porphyria [16]

Associated with iron overload but with absent bone marrow iron [17]

Associated with elliptocytosis [18]

Hereditary pyropoikilocytosis (as a result of red cell fragmentation)

Inherited iron malabsorption plus defect in incorporation of iron [19]

Acaeruloplasminaemia [20]

Copper deficiency [21]

Haem oxygenase deficiency [22]

Homozygosity [23] or compound heterozygosity [24] for *SLC11A2* gene encoding divalent metal transporter 1

Homozygosity for mutation in *GLRX5* gene encoding glutaredoxin [25] (one patient)

Bi-allelic mutation in the *TMPRSS6* gene (leading to iron-refractory iron deficiency anaemia) [26]

Majeed syndrome (congenital dyserythropoietic anaemia with osteomyelitis and dermatosis due to *LPIN2* mutation) [27]

## Acquired

Iron deficiency (including bone marrow iron deficiency in pulmonary hemosiderosis)

Anaemia of chronic disease

Myelodysplastic syndromes, particularly but not only associated with acquired haemoglobin H disease [28]

Secondary acquired sideroblastic anaemia (e.g. caused by various drugs; some cases of lead poisoning and some cases of copper deficiency [29]

or zinc excess with functional copper deficiency, e.g. ingestion of zinc-containing coins as a feature of mental illness) [30–32];?

hyperzinaemia with hypercalprotectinaemia (nature of anaemia not specified) [33]

Hyperthyroidism [34]

Ascorbic acid deficiency (rarely) [35]

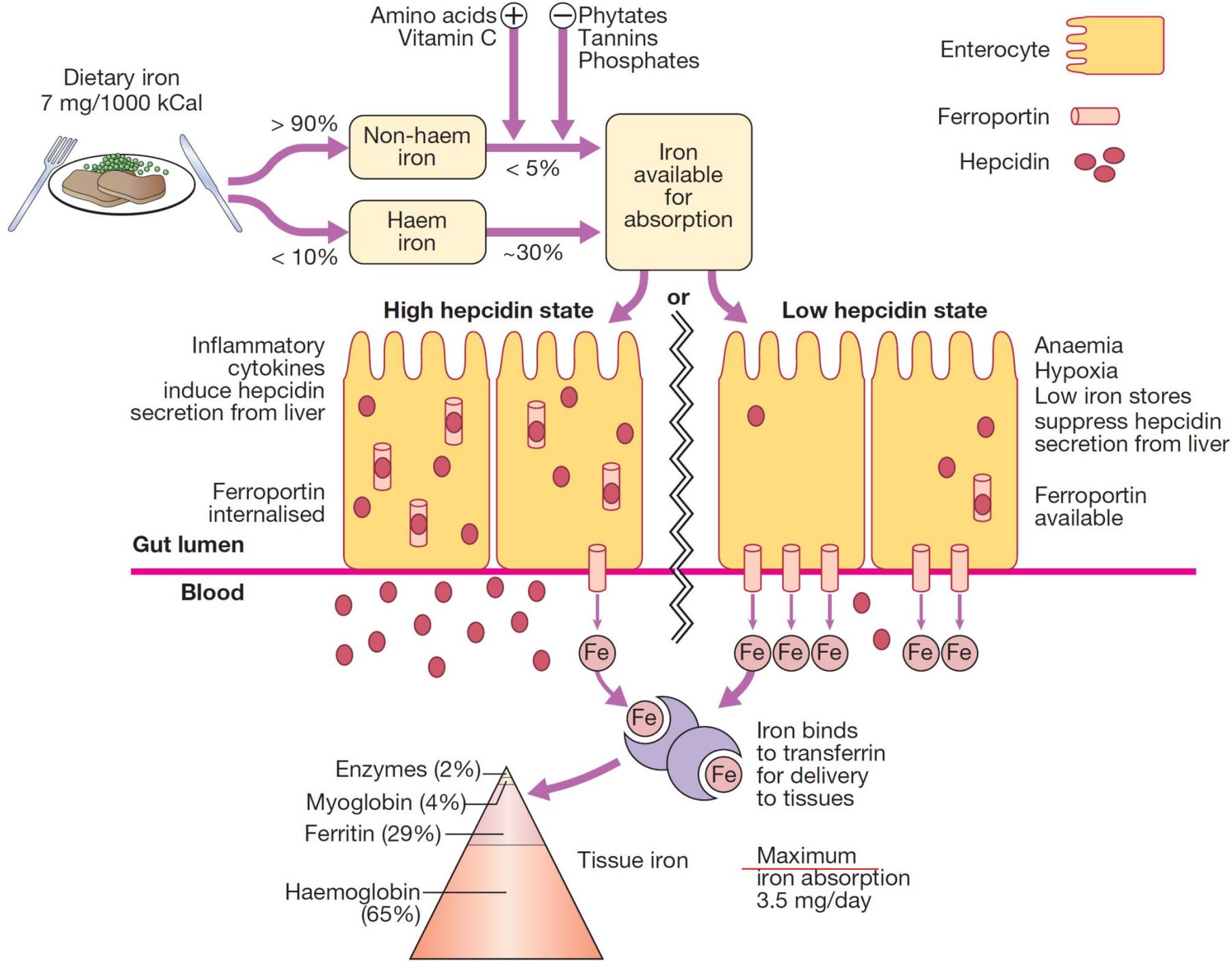
Cadmium poisoning [36]

Aluminium poisoning

Antibody to erythroblast transferrin receptor [37]

# Железодефицитные состояния

- Прелатентный дефицит Fe
- Латентный дефицит Fe
- ЖДА



# ПОСТУПЛЕНИЕ

**МАХ абсорбция – 3,5 мг/сут**

# ПОТЕРИ

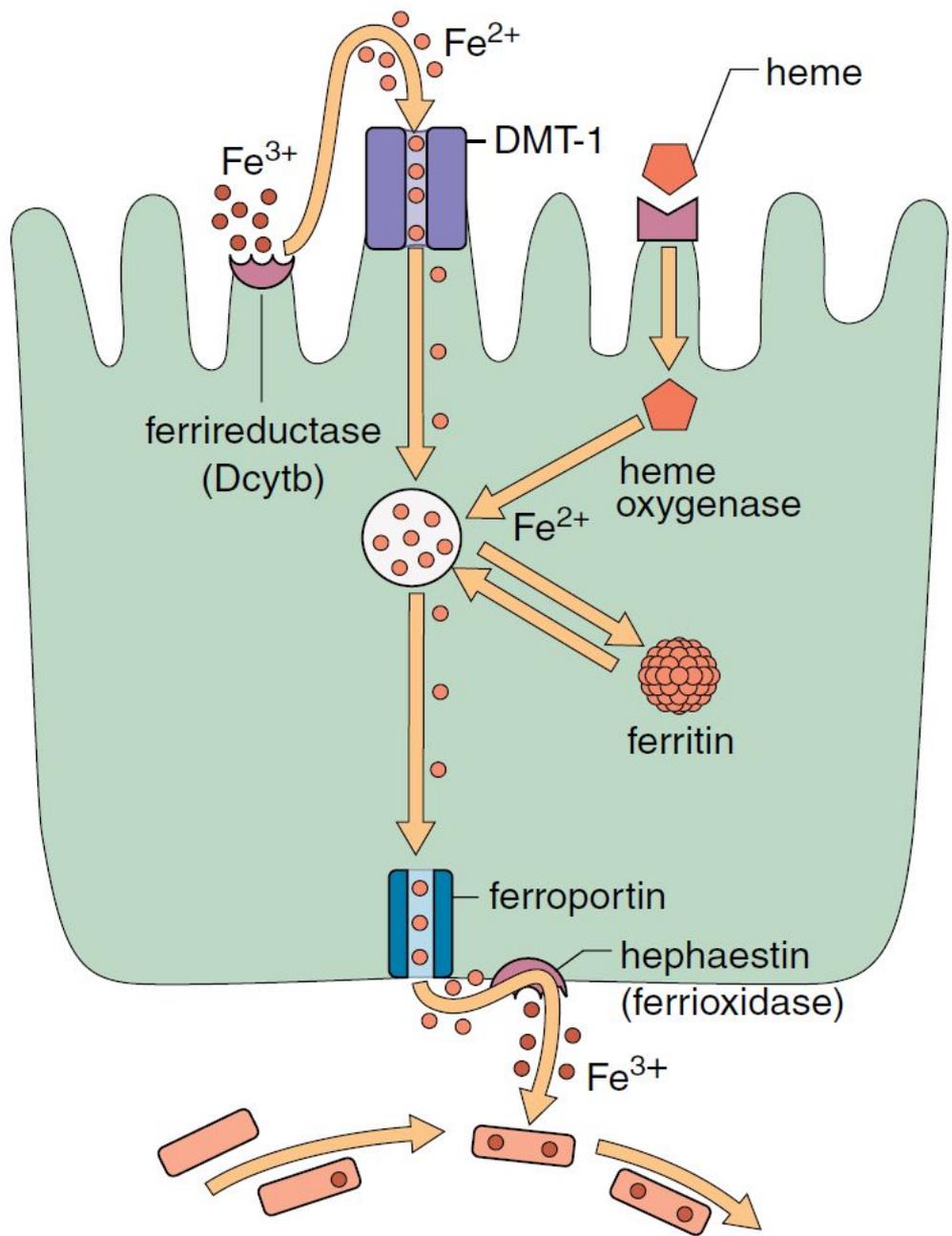
<b>Среднесуточная потеря (в мг) железа в разных группах</b>						
<b>Мужчины и неменструирующие женщины</b>	<b>Женщины в возрасте 15-50 лет</b>	<b>Женщины в период беременности</b>			<b>Женщины в период лактации</b>	
		<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>		
<b>1-2</b>	<b>2-3</b>	<b>1-2</b>	<b>2-5</b>	<b>5,5-6</b>	<b>11,5</b>	

# Fe

- Hb (64 500 Da)
- Миоглобин (17 000 Da)
- Микросомальные и митохондриальные цитохромы
- ЦОГ
- Каталаза, лактопероксидаза
- Триптофан пирролаза
- Сукцинатдегидрогеназа
- Ац.-КоА-дегидрогеназа
- Ксантинооксидаза
- Аконитаза
- ...

гемовые

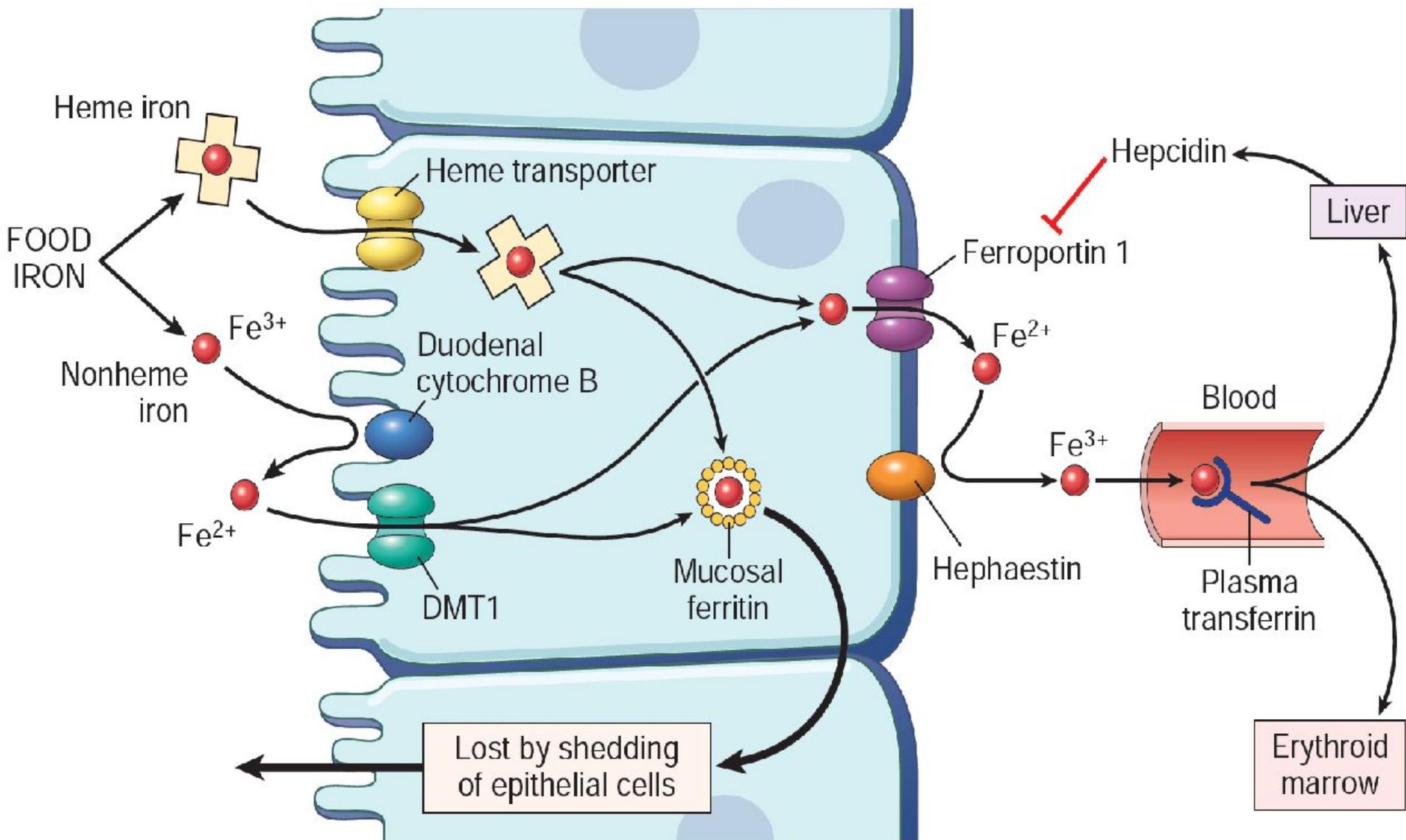
негемовые

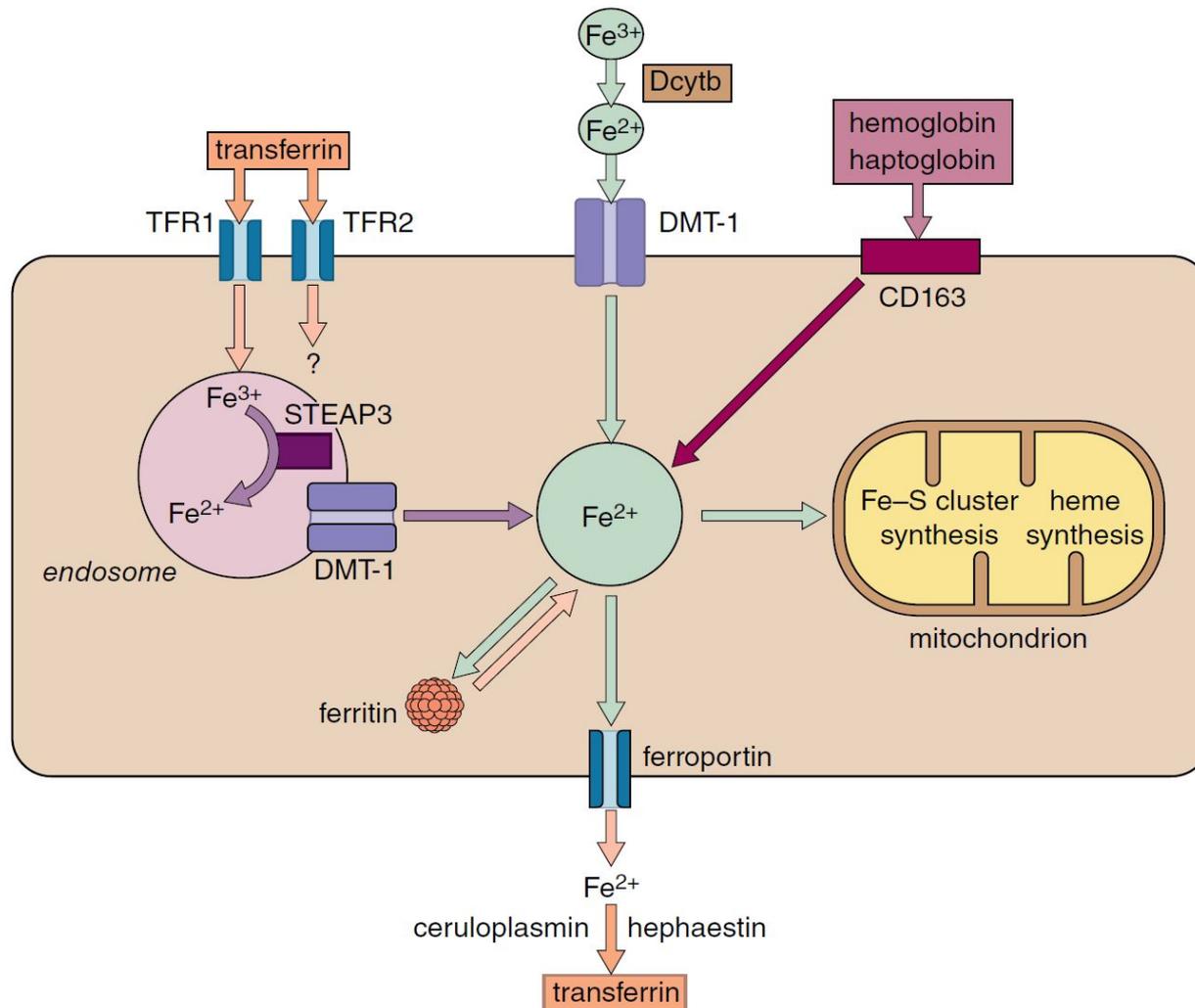


**Fe 2+**  
захватывается DMT-1



**Fe 3+**  
транспортируется  
трансферрином

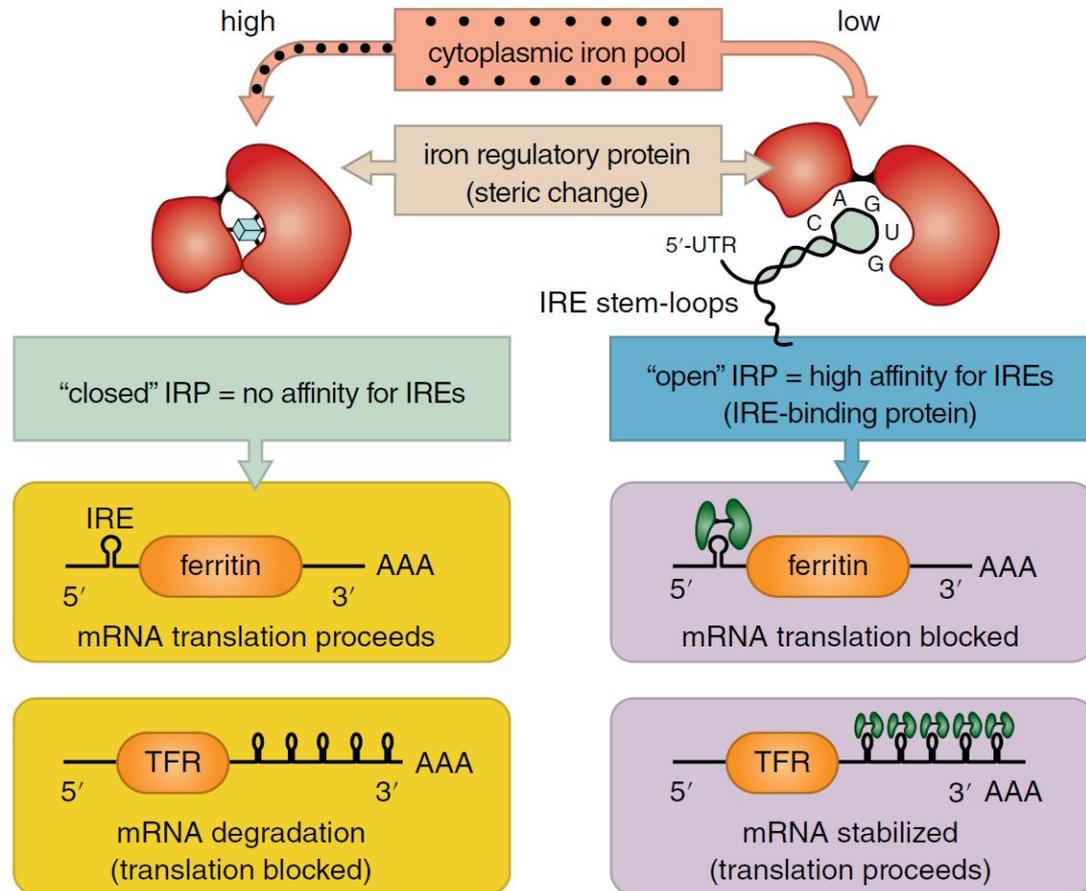




**Fig. 5.7.** Cellular iron metabolism: Similar proteins are involved as in iron absorption. STEAP3 is an intracellular ferrireductase. Dcytb is also a ferrireductase. TFR, Transferrin receptor. New data show PCBPI, an iron chaperone, delivers iron to ferritin and a cargo protein, NCOA4, directs ferritin to phagosomes for degradation. FLCVR (not shown) is a protein which exports heme iron from the cell. Mitoferrin (not shown) is involved in the transport of iron into the mitochondrion. Source: Hentze MW, et al. *Cell* 2004; 117:285–297. Reproduced with permission of Elsevier.

# Iron, IRP, IRE

**Fig. 5.8.** Cellular iron homeostasis: The synthesis of transferrin receptor (TFR), DMT-1, ferritin, erythroid  $\delta$ -aminolevulinic acid synthase (ALA-S), ferroportin, HIF-2 $\alpha$ , and *m*-acotinasase is regulated at the level of RNA translation by cytoplasmic iron regulatory proteins (IRP). These proteins can bind to mRNAs that contain a stem and loop structure—an iron-responsive element (IRE). When iron is plentiful, it has a low affinity for IRE, resulting in less transferrin receptor and DMT-1 but more ferritin, erythroid ALA-S, ferroportin, HIF-2 $\alpha$ , and *m*-acotinasase synthesis. When iron supply is low, binding to the IRE is increased, with increased synthesis of transferrin receptor and DMT-1 and less ferritin, ALA-S, ferroportin, HIF-2 $\alpha$ , and *m*-acotinasase synthesis. (Courtesy of Dr. D Girelli.)



Iron metabolism

Intake  $\approx$  10-15 mg/day

Stomach

Duodenum/Jejunum

Absorption  $\approx$  1 mg/day

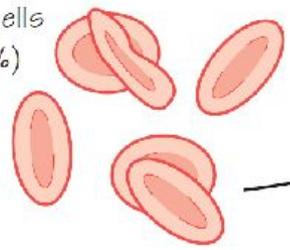


Inhibited by hepcidin

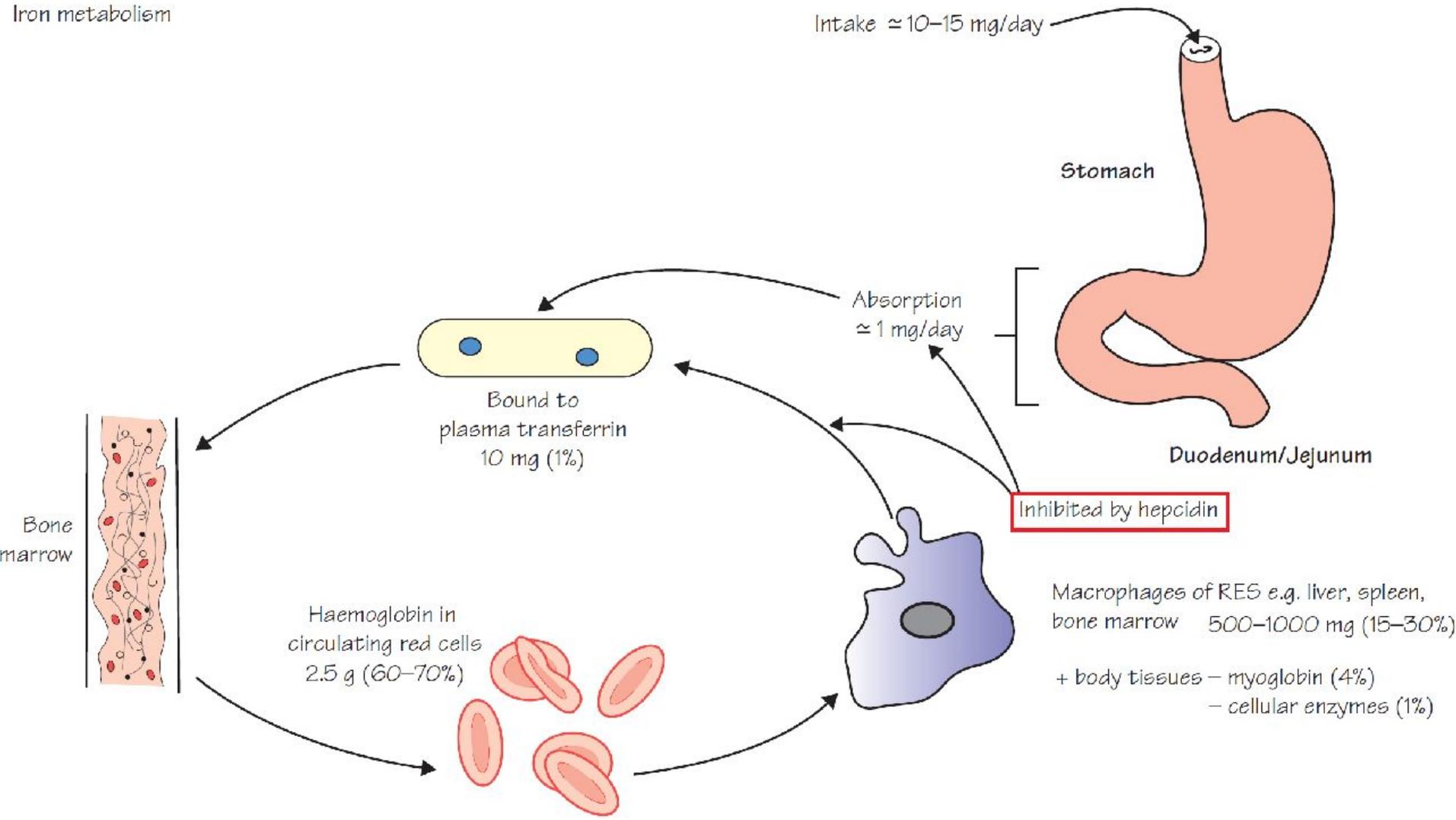
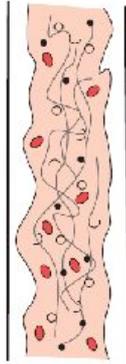
Macrophages of RES e.g. liver, spleen, bone marrow 500-1000 mg (15-30%)

+ body tissues - myoglobin (4%)  
- cellular enzymes (1%)

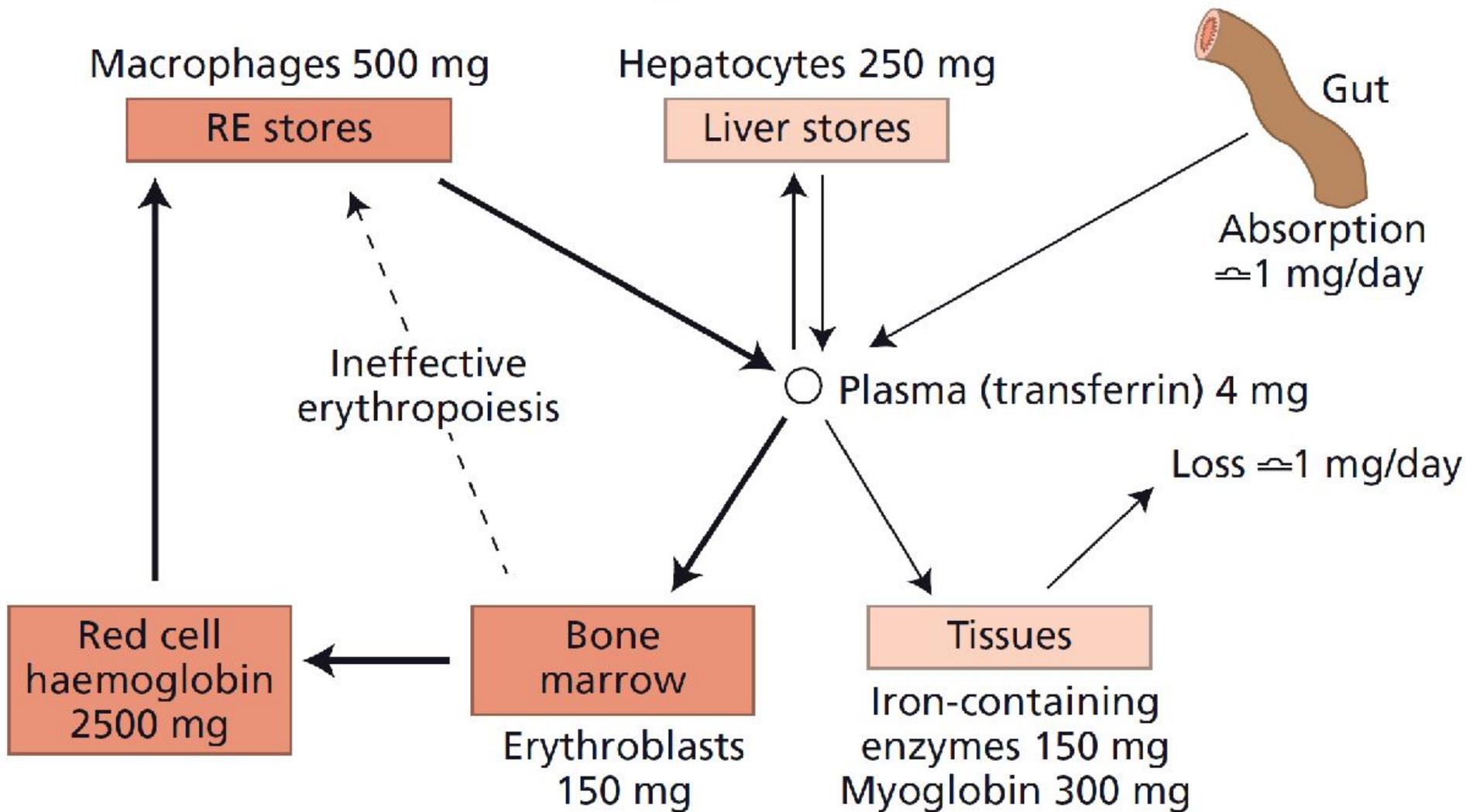
Haemoglobin in circulating red cells  
2.5 g (60-70%)



Bone marrow

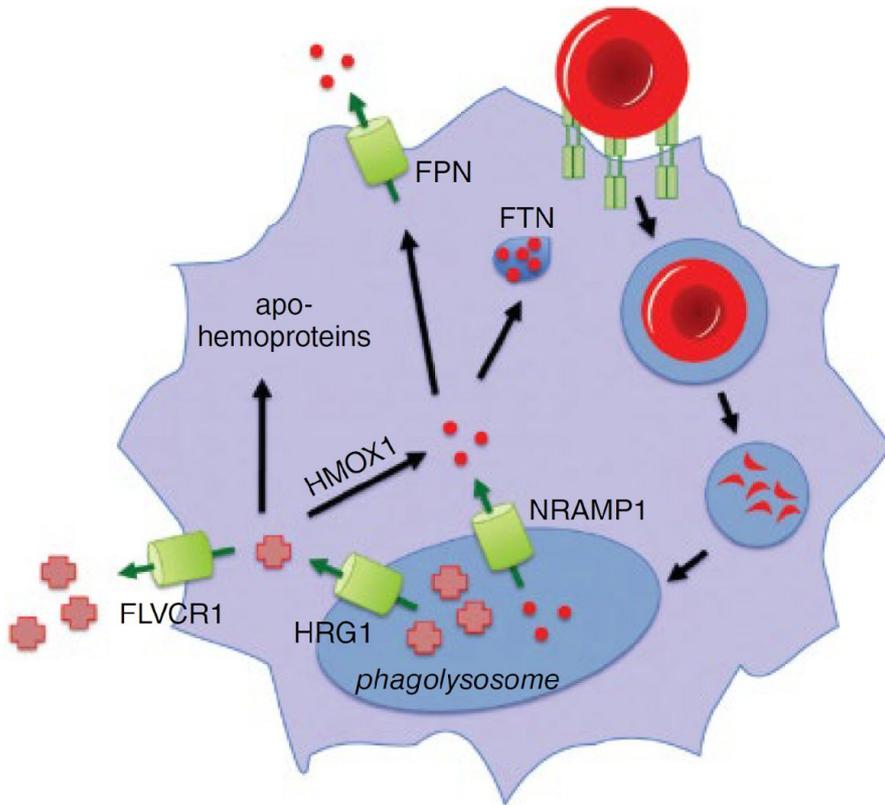


## Iron-donating tissues and iron stores



Iron receptor tissues and functional iron compounds

# ΜΑΚΡΟΦΑΓ



**Fig. 5.4.** Iron metabolism. Iron is released from phagolysosomes in macrophages and exported into the cytosol by NRAMP1 or released as heme by the transporter HRG1 and then either oxidized to iron by heme oxidase (HMOX1) or exported from the macrophage directly to erythroblasts by the membrane-bound heme exporter FLVCR1. Some heme may also be attached directly to heme apoproteins. Iron in the cytosol enters ferritin or is exported from the cell by ferroportin (FPN). Source: Korolnek T, Hamza I. *Blood* 2015;125:2893–2897.

# ФЕРРИТИН

- 480 000 Da
- H и L-типы
- **15-300 мкг/л**
- **Уровень прямо пропорционален запасам Fe в организме**
- БОФ

# ТРАНСФЕРРИН

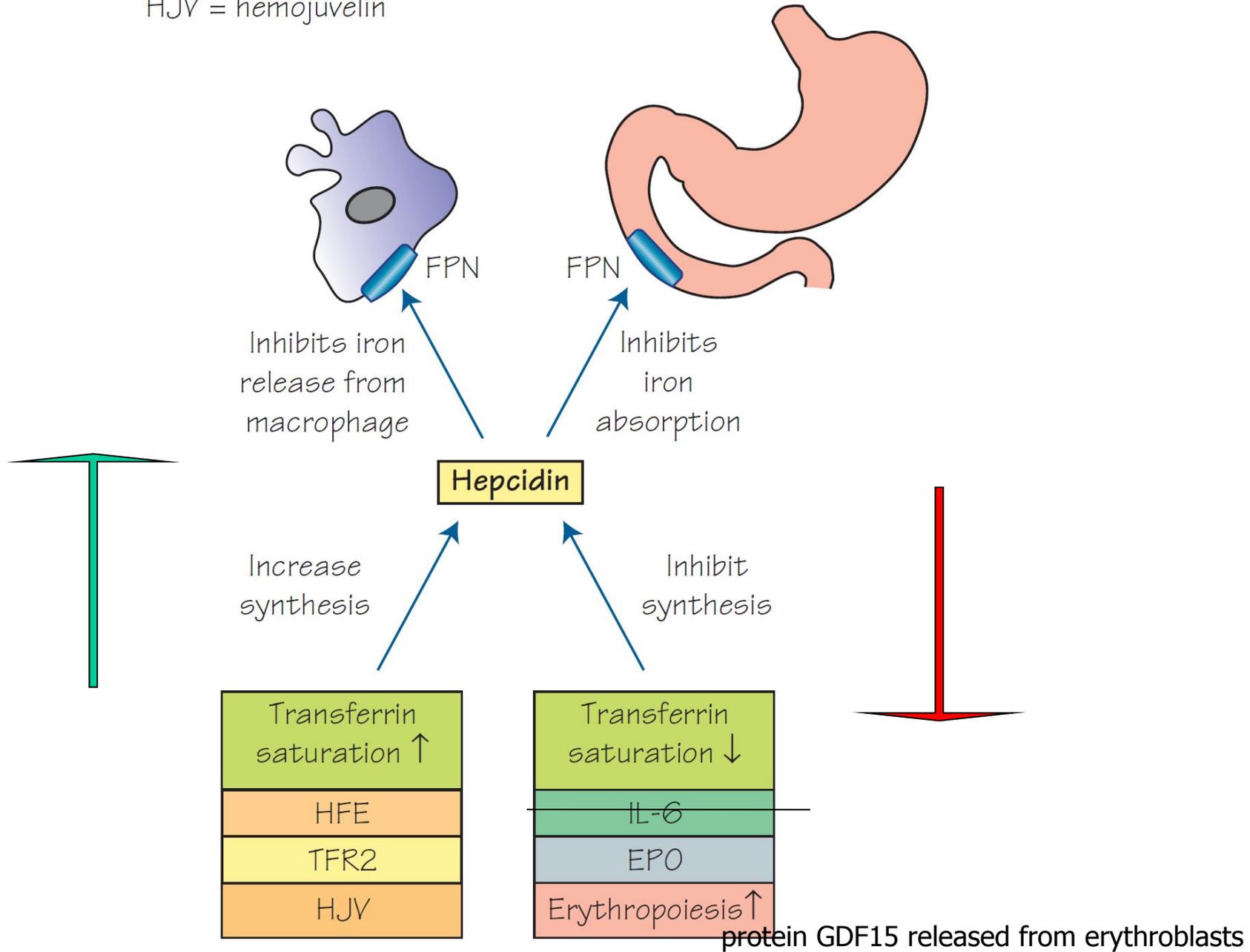
- 79 500 Da
- + 2 Fe
- **2–3,8 г/л**
- **Уровень повышается при недостатке Fe**
- **ОЖСС**
- Рецепторы - TFR1(CD 71) и TFR2
- HFE (High Iron Fe)- «молекула-носитель»
- растворимые TfR -  $5.0 \pm 1.0 \text{ mg/ mL}$

# Гепцидин

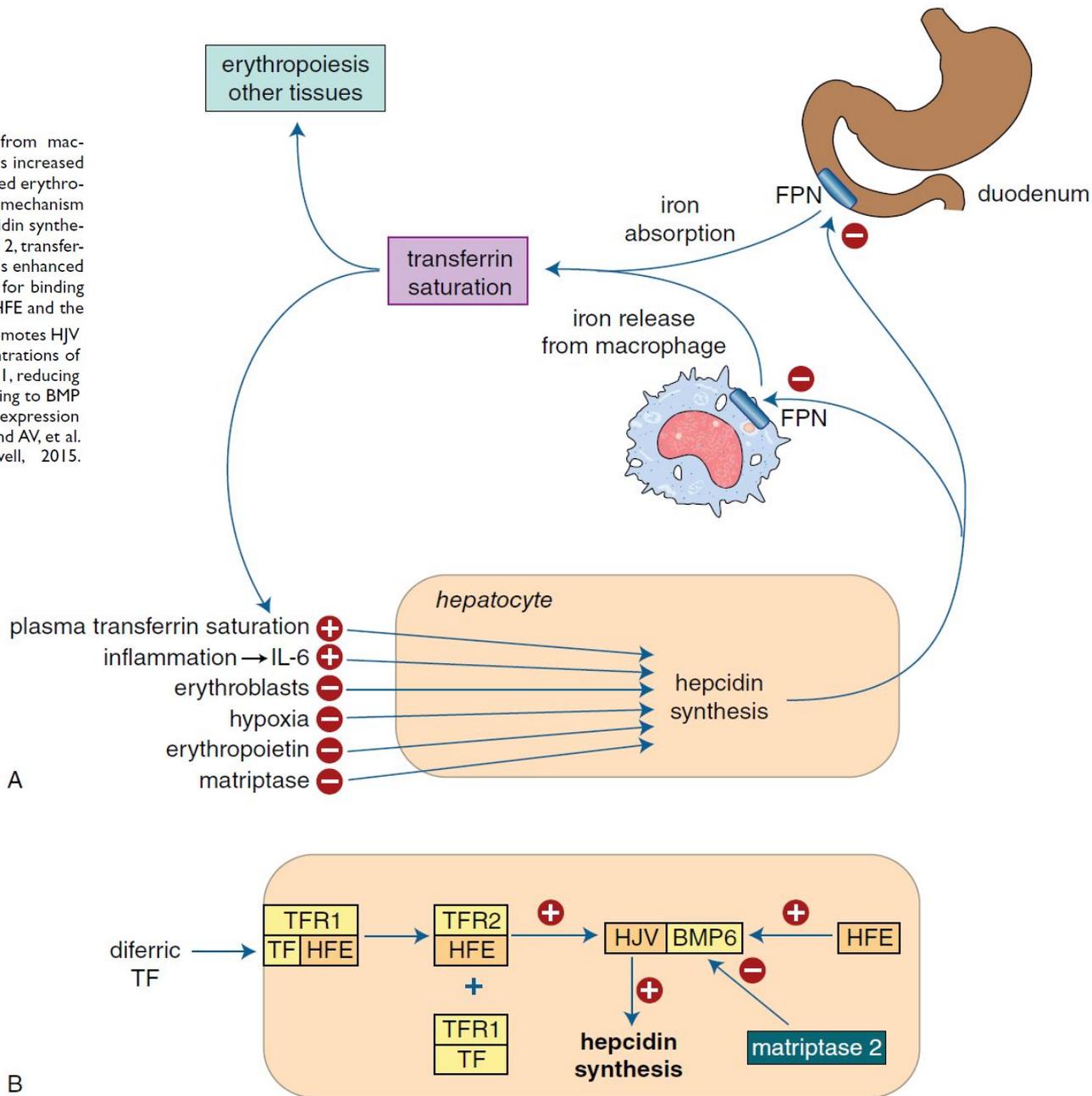
- Ген НАМР
- Пептид 25 ак
- Печень
- **БОФ**
- Связывается в плазме с  $\alpha$  2-макроглобулином, выводится почками
- Усиливает интернализацию, убиквитинизацию, лиз. деградацию ферропортина

FPN = ferroportin  
TFR = transferrin receptor  
HJV = hemojuvelin

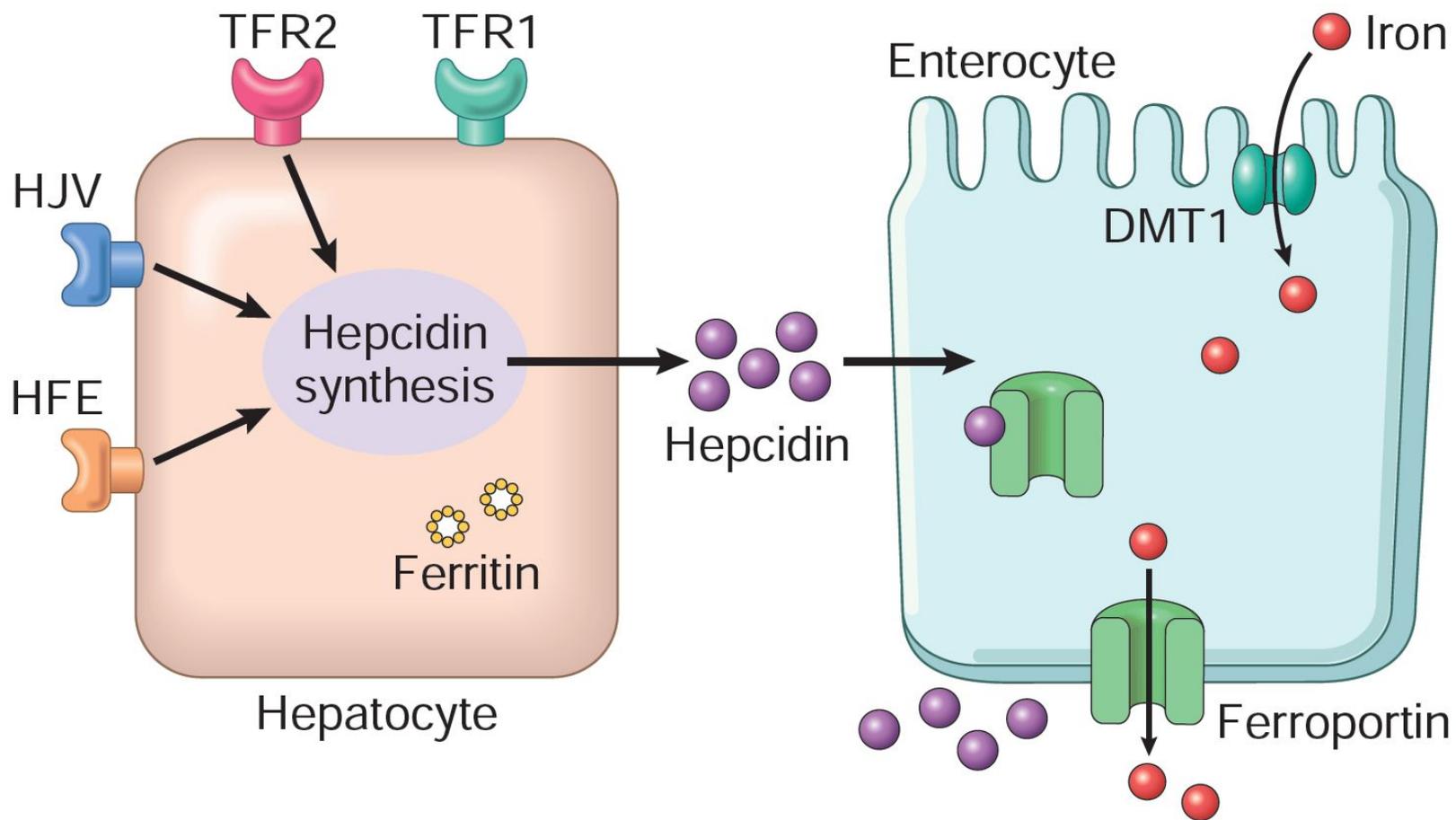
IL-6 = interleukin 6  
EPO = erythropoietin



**Fig. 5.6. A,** Hepcidin reduces iron absorption and release from macrophages by stimulating degradation of ferroportin. Its synthesis is increased by transferrin saturation and inflammation but reduced by increased erythropoiesis, erythropoietin, hypoxia, and matriptase. **B,** The proposed mechanism by which the degree of transferrin saturation by iron affects hepcidin synthesis. BMP, bone morphogenetic protein; HJV, hemojuvelin; TFR1 and 2, transferrin receptors 1 and 2. BMP stimulates hepcidin synthesis and this is enhanced by HJV binding to BMP. Diferric transferrin competes with TFR1 for binding of HFE. The more diferric transferrin, the less TRF1 is bound to HFE and the more HFE is available to bind to TFR2. The HFE/TFR2 complex promotes HJV binding to BMP and so promotes hepcidin synthesis. Low concentrations of diferric transferrin, as in iron deficiency, allow HFE binding to TFR1, reducing the amount of HFE able to bind TFR2 and thus reducing HJV binding to BMP and so reducing hepcidin secretion. HFE also enhances BMP expression directly but mutated HFE inhibits its expression. Source: Hoffbrand AV, et al. Hoffbrand's Essential Haematology, 7th edn. Wiley-Blackwell, 2015. Reproduced with permission of John Wiley & Sons.



# Мутации генов HFE, HJV, TRF1 и 2 лежат в основе первичного гемохроматоза

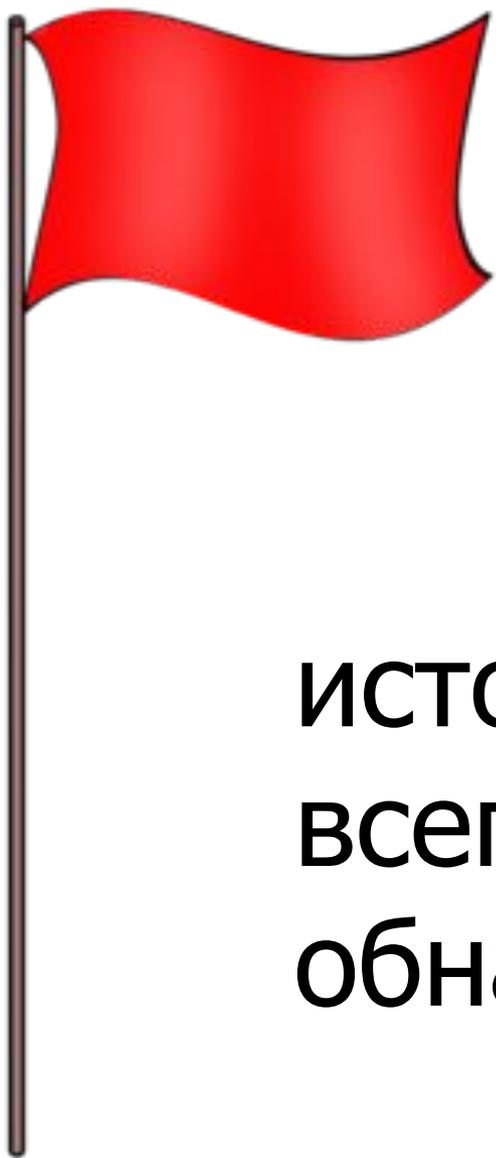


# Причины ЖДА

- Хроническая кровопотеря  
(500 мл – 250 мг Fe) 
- Повышенная потребность
- Нарушенное всасывание
- Недостаточное поступление
- Нарушение транспорта, захвата клетками и др.

## Причины дефицита железа:

- 1) **хронические кровопотери** (основная причина) из желудочно-кишечного тракта (в том числе вследствие применения АСК и других НПВП, рака толстого кишечника, рака желудка, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморроя, ангиодисплазии) → разд. 4.30, родовых путей, мочевыводящих путей (гематурия), системы органов дыхания (диффузное альвеолярное кровотечение), травмы (в т. ч. хирургические операции), при маточных кровотечениях (меноррагии, миомы, эндометриоз), носовых кровотечениях (наследственная геморрагическая телеангиэктазия), у многократных доноров крови;
- 2) **увеличение потребности при недостаточном поступлении** — период полового созревания, беременность (II и III триместр) и лактация, усиление эритропоэза при лечении гиповитаминоза В<sub>12</sub>;
- 3) **нарушение всасывания из желудочно-кишечного тракта** — состояние после гастрэктомии, перенесенная бариатрическая операция, гастрит, вызванный *H. pylori* (→ разд. 4.6.2), аутоиммунный гастрит (≈ 20 лет перед развитием дефицита вит. В<sub>12</sub>), целиакия и состояние после резекции кишечника, малобелковая диета, обогащенная веществами, ухудшающими всасывание железа (фосфаты, оксалаты, фитины, танин);
- 4) **алиментарный дефицит** (вегетарианская или веганская диета);
- 5) **железодефицитная анемия, резистентная к терапии препаратами железа** (встречается редко, аутосомно-рецессивное наследование).



**источник кровопотери  
всегда должен быть  
обнаружен**

### **3. Другие исследования:** с целью определения причины дефицита железа

- 1) эндоскопическое исследование верхнего и нижнего отдела ЖКТ — проведите у каждого мужчины, а также у женщин в постменопаузальном периоде и у женщин перед менопаузой при наличии симптомов со стороны ЖКТ, случаев рака толстого кишечника в семейном анамнезе и резистентности к терапии препаратами железа; от проведения колоноскопии можете отказаться исключительно в случае диагностирования рака желудка или целиакии;
- 2) в случае противопоказаний к эндоскопическим исследованиям рекомендуется использование визуализирующих методов исследования;
- 3) скрининговые обследования на наличие целиакии (антитела к тканевой трансглутаминазе или антиэндомизимальные антитела) — у всех больных; **Анти-тТГ**
- 4) общий анализ мочи — у всех больных с целью исключения эритроцитурии;
- 5) скрытая в кале кровь — проведение исследования не рекомендуется в связи с низкой чувствительностью и специфичностью.

В случае, когда не установлена этиология и подтверждена резистентность к терапии препаратами железа → рассмотрите следующие исследования: тесты на наличие инфекции *H. pylori*, концентрация гастрина в сыворотке, антитела к париетальным клеткам и/или внутреннему фактору, эндоскопия тонкого кишечника.

# Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых

**Заключение: больные с железодефицитной анемией неустановленной этиологии должны быть обследованы для выявления целиакии (Степень достоверности рекомендаций 2А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 95,7%; А 2,1%; D- 2,1%. Итого 97,8% положительных ответов.

низкая претестовая вероятность      высокая претестовая вероятность  
(пример критериев см. в [7])

↓  
анти-тТГ IgA  
и  
дуоденальная  
биопсия (ДБ)

«+»

↓  
анти-тТГ IgA «-»  
(или анти-ЕМА)

→ целиакия маловероятна  
(чувствительность  
анти-тТГ IgA (<20 U/мл) -  
95.2% (95% ДИ, 86.7-99.0 % [7]))

серология и ДБ

«+»

↓  
**ЦЕЛИАКИЯ**

«трудный  
диагноз»

серология

и ДБ

«-»

→ целиакия  
маловероятна  
NCGS?

ДБ «+»

серология «-»

- уровень IgA
- HLA DQ2/DQ8

- IgA – норма
- HLA DQ2/DQ8 «-»
- целиакия маловероятна
- поиск иных причин  
интестинальной атрофии

- дефицит IgA : < 0.07 г/л  
(SIgAD, ОБИН ?)

- анти-тТГ IgG,  
анти-ДПГ IgG
- HLA DQ2/DQ8
- ответ на АГД

ДБ «-»

серология «+»

- повторная ДБ
- HLA DQ2/DQ8

.....  
↓  
ответ на АГД

.....  
↓  
**ЦЕЛИАКИЯ**

«-»

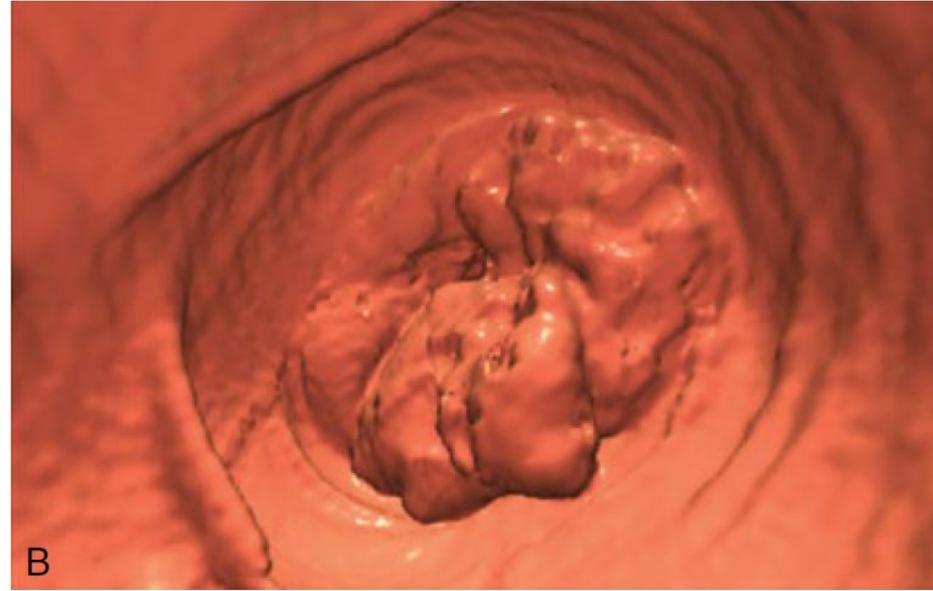
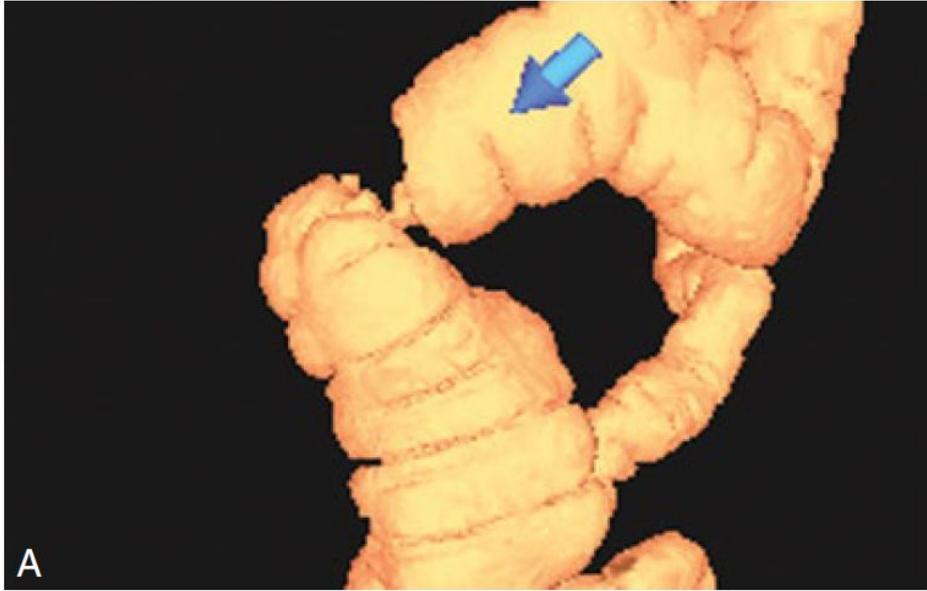
целиакия маловероятна,  
ложноположительный  
серологический  
результат?

# Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report

P Malfertheiner,<sup>1</sup> F Megraud,<sup>2</sup> C A O'Morain,<sup>3</sup> J P Gisbert,<sup>4,5</sup> E J Kuipers,<sup>6</sup> A T Axon,<sup>7</sup> F Bazzoli,<sup>8</sup> A Gasbarrini,<sup>9</sup> J Atherton,<sup>10</sup> D Y Graham,<sup>11</sup> R Hunt,<sup>12,13</sup> P Moayyedi,<sup>14</sup> T Rokkas,<sup>15</sup> M Ruge,<sup>16</sup> M Selgrad,<sup>17</sup> S Suerbaum,<sup>18</sup> K Sugano,<sup>19</sup> E M El-Omar,<sup>20</sup>  
on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel

## Рекомендации Маастрихт V

10. Существуют доказательства связи инфекции *H. pylori* с необъяснимой железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, дефицитом витамина В<sub>12</sub>. При этих расстройствах необходимо выявлять *H. pylori* и проводить эрадикацию.



**Fig. 5.20.** Iron-deficiency anemia. **A**, Virtual colonoscopy: annular (“apple-core”) narrowing of the colon due to adenocarcinoma 126 cm from the anal verge. **B**, Luminal views reveal fungating adenocarcinoma (same case as **B**). (Courtesy of Dr. J Bell.)



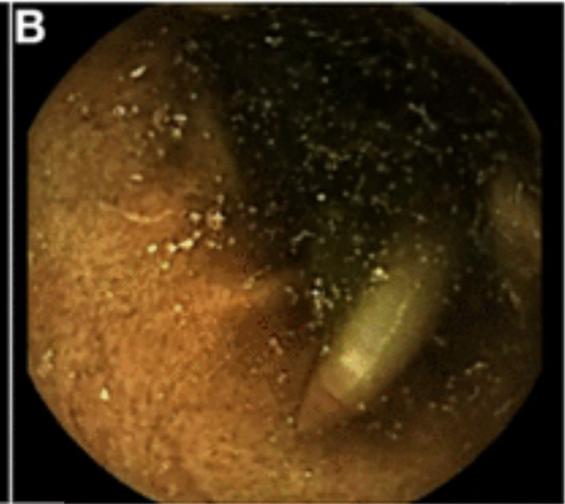
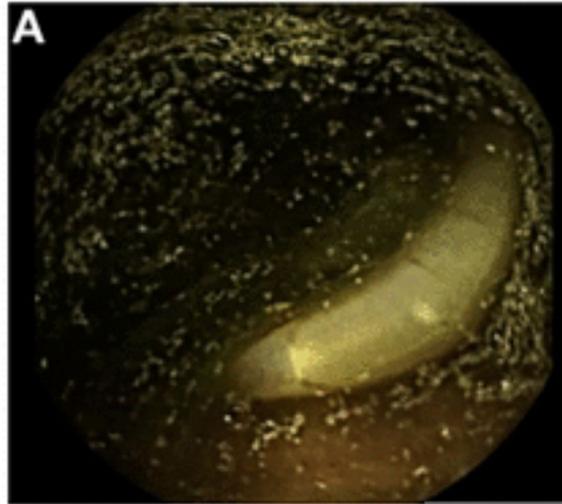
**Fig. 3.1** Front view (a) and top view (b) of the capsules, with corresponding X-ray image (c). *Left to right:* Agile patency capsule, PillCam SB2, EndoCapsule, CapsoCam, MiroCam, OMOM capsule, PillCam ESO2, PillCam COLON2



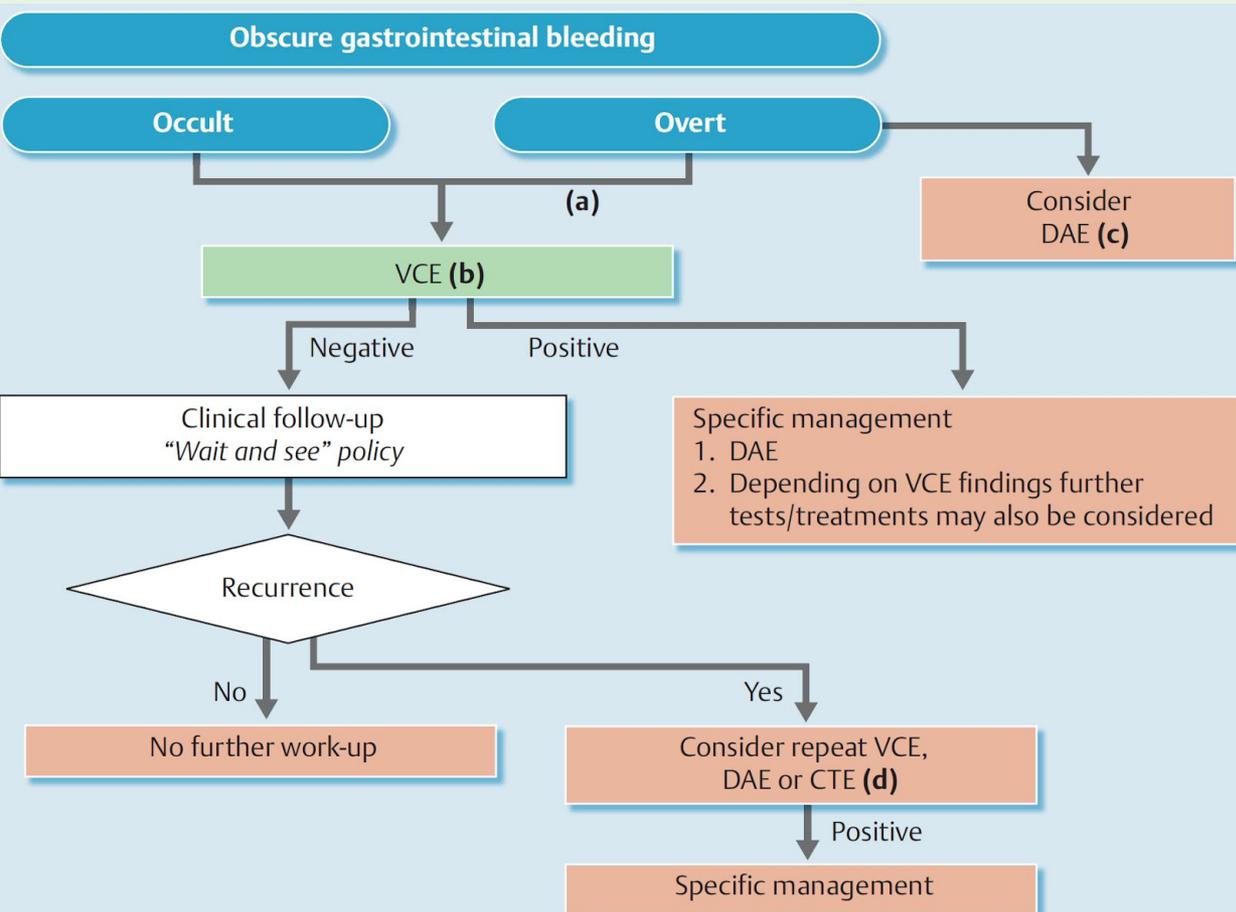
**Fig. 2.1** Angioectasia



**Fig. 2.2** Extensive ulceration and multiple petechiae caused by Crohn's disease



# Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии - ТОНКОКИШЕЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ



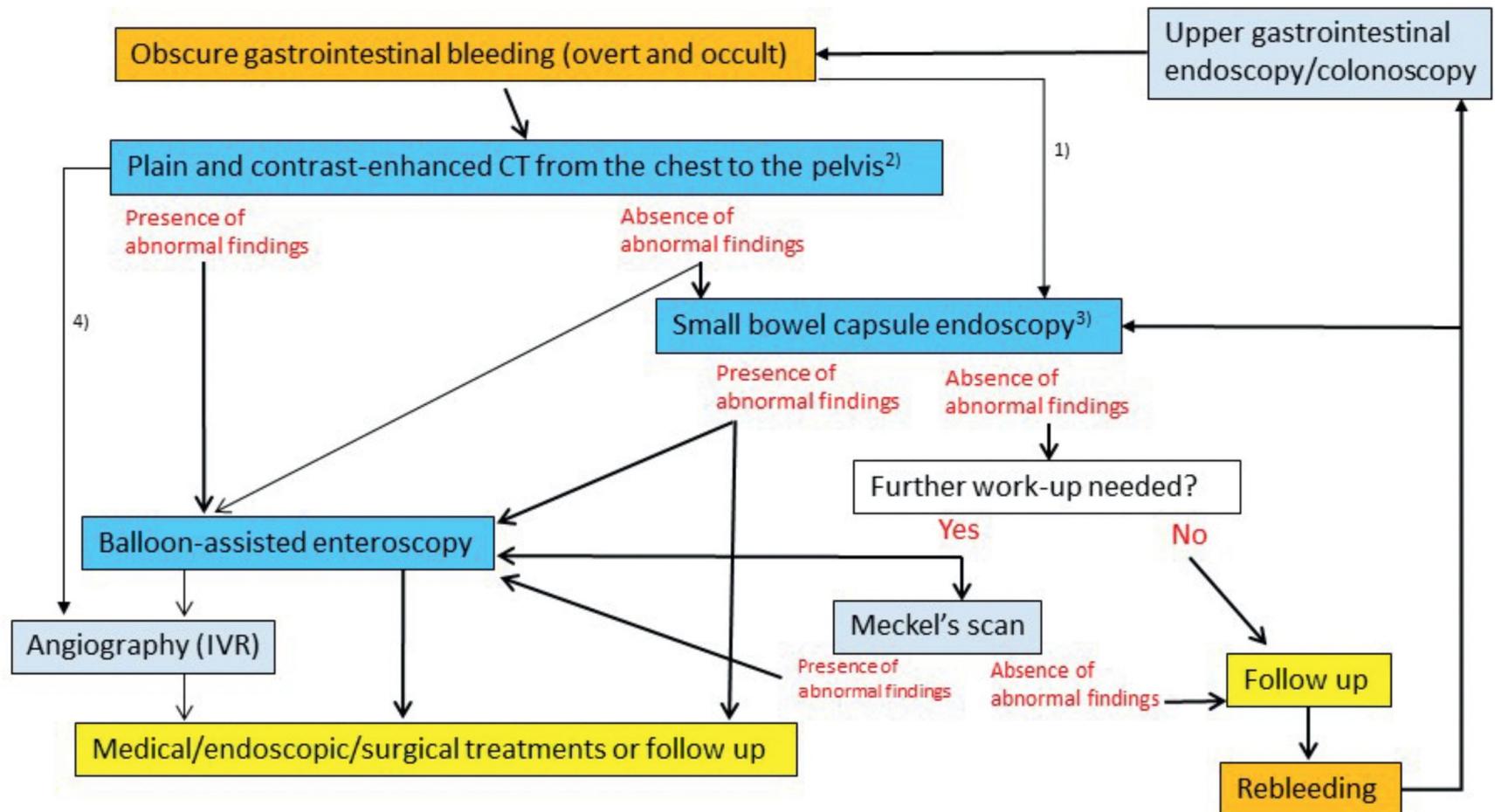
**Fig. 1** Recommended approaches for diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding. **(a)** In patients with overt obscure gastrointestinal bleeding (OGIB), small-bowel video capsule endoscopy (VCE) should be performed as soon as possible after the bleeding episode, optimally within 14 days.

**(b)** When VCE is contraindicated or unavailable, device-assisted endoscopy (DAE) may be the preferred initial test for small-bowel evaluation.

**(c)** In patients with significant active bleeding and unsuitable for flexible endoscopy, computed tomography (CT)-angiography or angiography may also be considered.

**(d)** Upper and/or lower gastrointestinal endoscopy may also be considered on a case-by-case basis to identify lesions overlooked at the initial endoscopy. CTE, computed tomography enterography/enteroclysis.

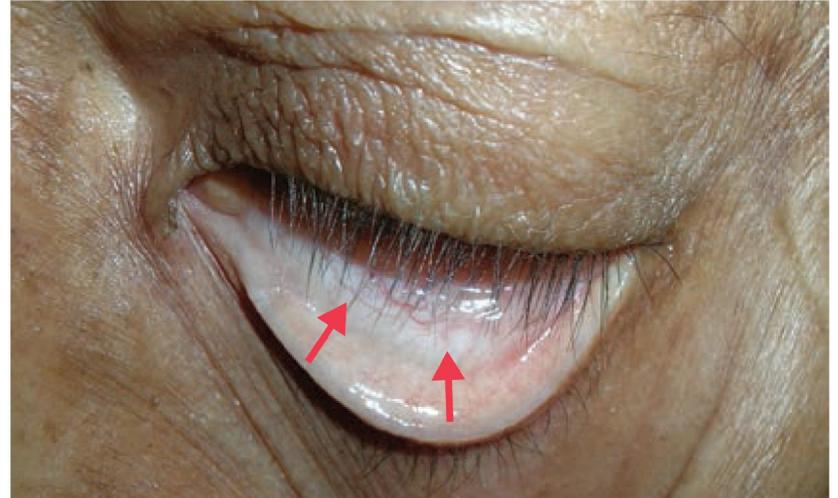
# Японские экспертные сообщества

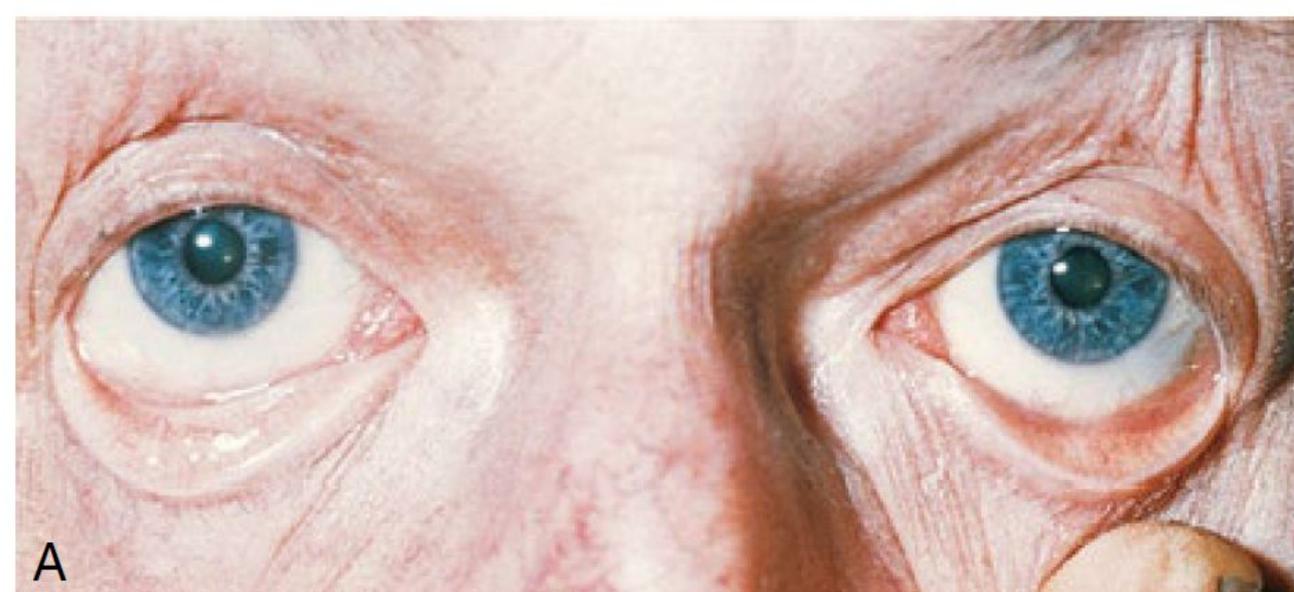


- 1) In hospitals or clinics without CT, CE may come first, but CT should be performed later in another facility.
- 2) Dynamic CT is preferable because some lesions can be visualized only by dynamic CT.
- 3) In patients with suspected Crohn's disease, abdominal symptoms (pain, distention, etc.), past medical histories of abdominal radiation therapy or surgery, and on long-term NSAIDs, a gastrointestinal patency test with a patency capsule should be performed first. Note that patients with bowel obstruction (including suspected obstruction) should not even undergo the patency capsule test or CE.
- 4) In case of emergency that enteroscopy is impossible to perform immediately or in hospitals or clinics where enteroscopy is unavailable.

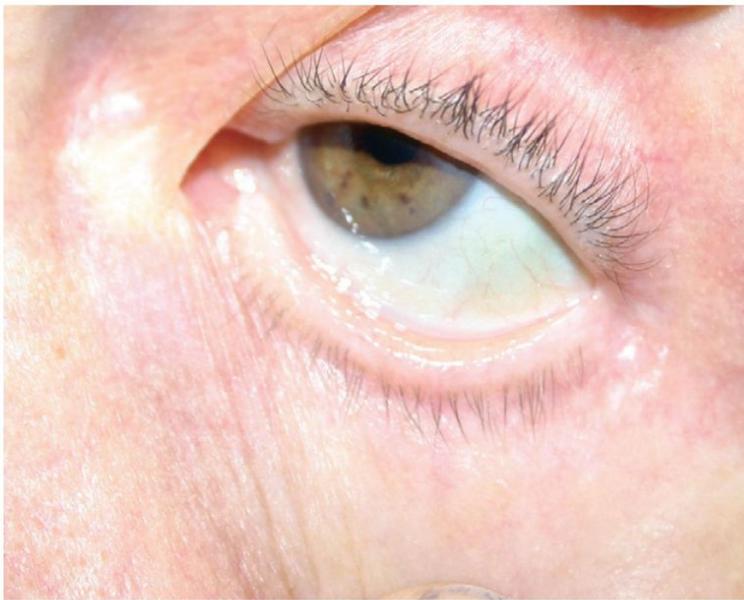
# Анемический синдром (гемическая гипоксия)

- Блесть
- Утомляемость
- Дневная сонливость,  
бессонница
- Головная боль
- Тяжесть в эпигастрии
- Тахикардия
- Функциональный шум





**Fig. 5.9.** Iron-deficiency anemia. **A**, Pallor of conjunctival mucosa. Mucous membrane pallor becomes clinically apparent when the hemoglobin concentration is below 9 g/dL. **B**, Pallor of palmar skin creases.



**FIGURE 4.5**

Conjunctival pallor in an anaemic patient

*Talley N, O'Connor S, Clinical Examination, 7th edn, Chatswood: Elsevier, 2013: Figure 38.4B, p. 510.*

## Description

When the lower eyelid is gently pulled down for inspection, the mucosal surface of the inner eyelid is noticeably whiter or paler than the pink-red of health.

## Condition/s associated with

- Anaemia

## Mechanism/s

Anaemic patients have a deficiency of oxyhaemoglobin (which gives blood its normal red colour). Hence, capillaries and venules appear pale, as does the conjunctiva.

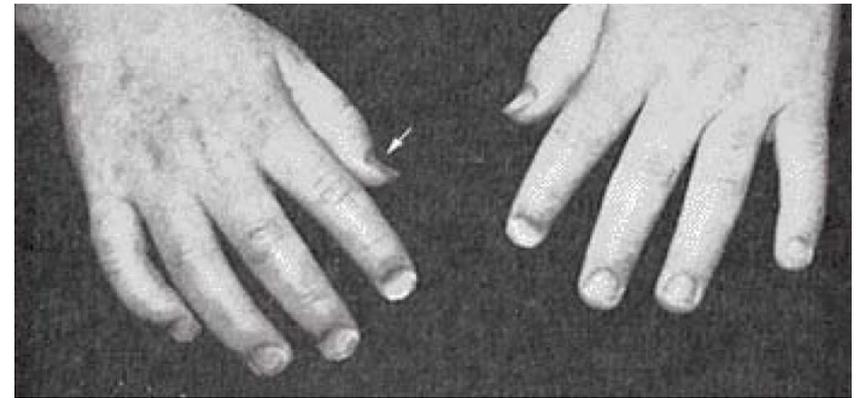
## Sign value

A number of studies have appraised the validity of conjunctival pallor in the assessment of anaemia. It has some value as a sign, with sensitivity of 25–62%, specificity of 82–97% and positive likelihood ratio (PLR) of 4.7.<sup>19-23</sup>

Anterior conjunctival rim pallor has been shown to have substantially more specificity than total conjunctival pallor. Sensitivity 10%, specificity 99% with a positive likelihood ratio of 16.7 if present.<sup>24</sup>

# Сидеропенический синдром

- Ломкость ногтей, волос
- Колойнихии
- Поражение слизистых (глоссит и др.)
- Дистрофия роговицы (голубые склеры)
- Патосмия, патофагия (pica clorotica)
- Поражение мышц (ГЭРБ, недержание мочи)
- Диастолическая дисф-я
- Функциональная недостаточность печени (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипогликемия)
- ↓ лизоцима, комплемента, Ig





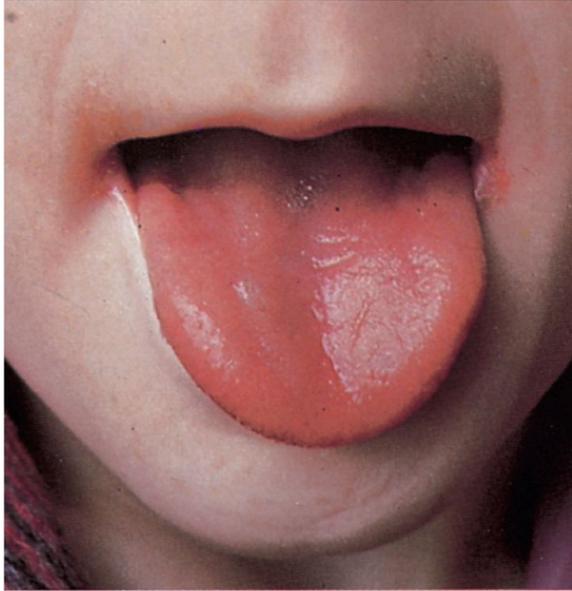
**Fig. 5.12.** Iron-deficiency anemia: Angular cheilosis. There is fissuring and ulceration at the corners of the mouth. The biochemical mechanism is uncertain but may be similar to that for nail, mucosal, and pharyngeal changes.



**Fig. 5.13.** Iron-deficiency anemia: Glossitis due to iron-deficiency anemia. The bald, fissured appearance of the tongue is caused by flattening and loss of papillae.

# Angular stomatitis

---



**FIGURE 4.1**

Angular stomatitis  
Note atrophic glossitis is also present.

*Reproduced, with permission, from Forbes CD, Jackson WF, Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3rd edn, London: Mosby, 2003.*

## Description

Maculopapular and vesicular lesions grouped on the skin at the corners (or 'angles') of the mouth and mucocutaneous junction.

## Condition/s associated with

### More common

- Oral candidiasis
- Poorly fitting dentures
- Bacterial infection

### Less common

- Nutritional deficiencies (especially riboflavin, iron and pyridoxine)
- Human immunodeficiency virus (HIV)

## Nutritional deficiency mechanism/s

Iron and other nutrients are necessary to gene transcription for essential cell replication, repair and protection. Nutrient deficiency leads to impeded protection, repair and replacement of the epithelial cells on the edges of the mouth resulting in atrophic stomatitis.

## Sign value

There is limited evidence on the value of angular stomatitis as a sign.

# Atrophic glossitis

---

## Description

The absence or flattening of the filiform papillae of the tongue.<sup>1</sup>

See [Figure 4.1](#).

## Condition/s associated with

### More common

Associated with micronutrient deficiency, including:

- Iron deficiency
- Vitamin B12 deficiency
- Folic acid deficiency
- Thiamine deficiency
- Niacin deficiency
- Vitamin E deficiency
- Pyridoxine deficiency
- *H. pylori* infection

### Less common

- Amyloidosis
- Sjögren's syndrome

## Mechanism/s

It is believed that micronutrient deficiency impedes mucosal proliferation.

As cells of the tongue papillae have a high turnover, deficiencies in

micronutrients needed for cell proliferation or cell membrane stabilisation may lead to depapillation.<sup>2</sup>

Nutritional deficiency is also thought to change the pattern of microbial flora, thus contributing to glossitis.<sup>3</sup>

## Sign value

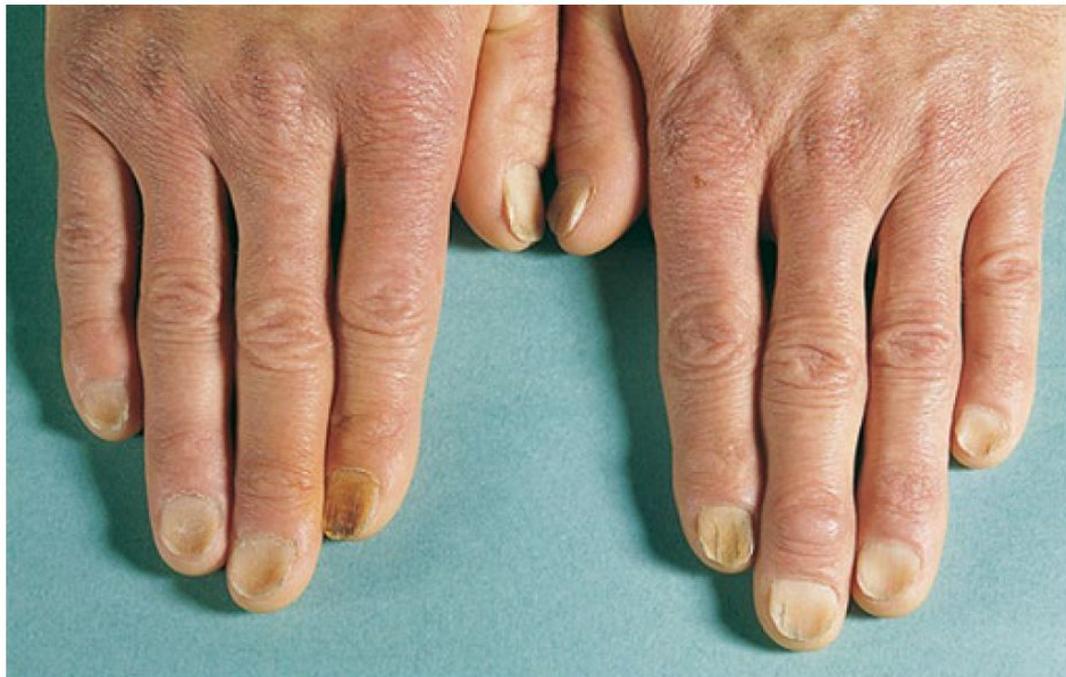
There is growing evidence that atrophic glossitis is a marker for malnutrition and decreased muscle function.<sup>1</sup> In one large-scale study,<sup>1</sup> atrophic glossitis was found in 13.2% of men and 5.6% of women at home and in 26.6% of men and 37% of women in hospital. It was also correlated with decreased weight, decreased BMI, poor anthropometry measurements and decreased vitamin B12.

In one study<sup>4</sup> of patients with atrophic glossitis, 22.2% of patients had a haemoglobin deficiency, 26.7% were iron deficient, 7.4% were vitamin B12 deficient and 21.6% had raised homocysteine or gastric parietal cell antibodies.

Other smaller case reports<sup>2,5</sup> have also found atrophic glossitis useful in identifying micronutrient deficiencies.



**Fig. 5.10.** Iron-deficiency anemia causing marked pallor of a dark-skinned patient. The nails are flattened.



**Fig. 5.11.** Iron-deficiency anemia: Koilonychia caused by iron deficiency. The nails are concave, ridged, and brittle. This patient's anemia had been rapidly corrected by blood transfusion before an operation for cecal carcinoma. The cause of the nail changes in iron deficiency is uncertain but may be related to the iron requirement of many enzymes present in epithelial and other cells. (Courtesy of Dr. SM Knowles.)



**FIGURE 4.11**

Koilonychia – spoon-shaped nails

*Reproduced, with permission, from Grandinetti LM, Tomecki KJ, Chapter: Nail abnormalities and systemic disease. In: Carey WD, Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine, 2nd edn, Philadelphia: Saunders, 2010: Fig 4.*

## Description

Described as the loss of longitudinal and lateral convexity of the nail, with thinning and fraying of the distal portion. Or put simply – spoon-shaped nails. The name derives from the Greek words for ‘hollow’ and ‘nail’.

## Condition/s associated with

### More common

- Physiological variant of normal
- Soft nails with occupational damage

### Less common

- Iron deficiency anaemia
- Haemochromatosis – rare
- Raynaud’s syndrome

## Mechanism/s

The exact mechanism is not known. Koilonychia is associated with a soft nail bed and matrix, but the reason for this is unclear.<sup>31</sup>

## Sign value

There is little evidence for koilonychia as a sign in iron deficiency anaemia.

# Синдром Пламмера-Винсона (Paterson–Brown–Kelly, сидеропеническая дисфагия)

- ЖДА
- Глоссит, ангулярный  
стоматит
- Эзофагит, одинофагия
- Риск малигнизации 



**Fig. 5.14.** Iron-deficiency anemia: Multiple retinal hemorrhages in a 25-year-old woman with chronic iron deficiency because of severe hemorrhage (menorrhagia; Hb, 2.5 g/dL). These appearances may occur in other severe anemias.

# Лабораторные показатели

- Микροцитоз (5% макроцитарная, до 50% нормоцитарная)
- Гипохромия
- Анизозитоз, пойкилоцитоз,  
возм. мишеневидность
- Тромбоцитоз
- Сывороточное железо ↓
- ОЖСС ↑
- Ферритин ↓, трансферрин ↑
- Насыщение трансферрина ↓
- Протопорфирины эритрона
- Растворимые трансферриновые рецепторы ↑

## **Serum iron**

Men and women 10–30  $\mu\text{mol/l}$  (0.6–1.7 mg/l)

## **Total iron-binding capacity**

47–70  $\mu\text{mol/l}$   
(2.5–4.0 mg/l)

## **Transferrin saturation**

16–50%

## **Serum ferritin concentration**

Men 15–300  $\mu\text{g/l}$   
(median 100  $\mu\text{g/l}$ )

Women 15–200  $\mu\text{g/l}$  (median  
40  $\mu\text{g/l}$ )

Трансферрин  
растворимые TfR

2–3,8 г/л  
5.0  $\pm$  1.0 mg/ mL

уровень сывороточного железа имеет выраженные циркадные ритмы, что требует взятия крови строго в установленное время (7–10 часов утра)

# ФЕРРИТИН

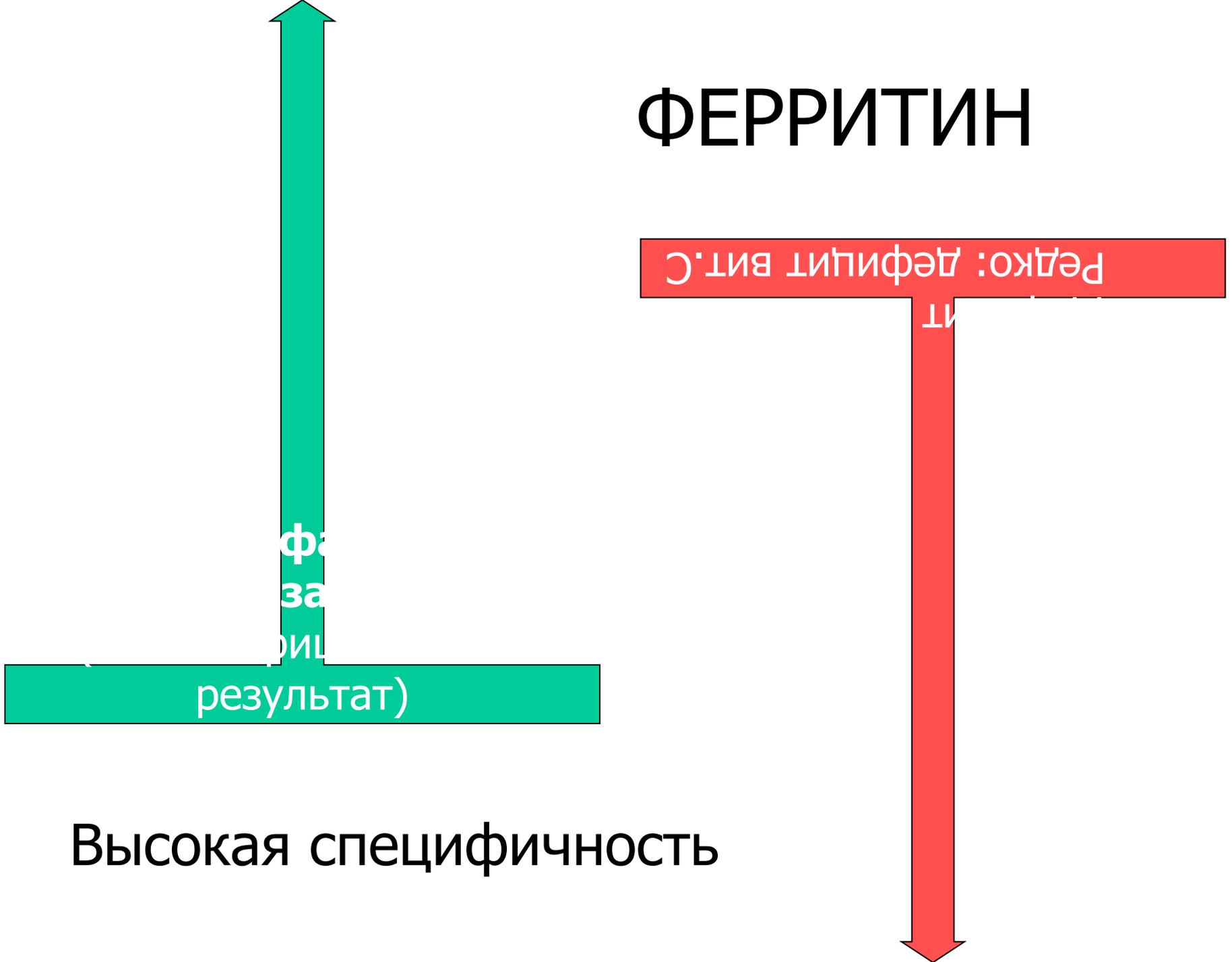
Редко: дефицит вит.С

ит

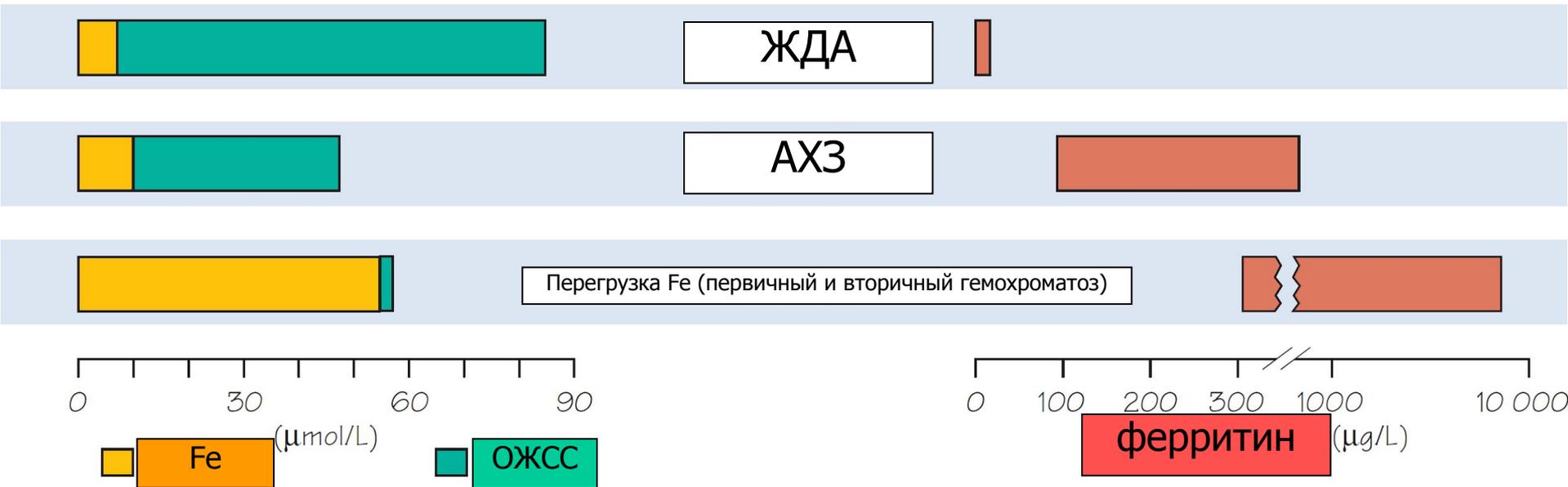
фа  
за  
риц

результат)

Высокая специфичность

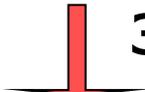


# Запасы, ОЖСС, ферритин

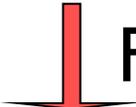
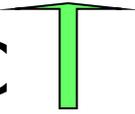


# Железодефицитные состояния

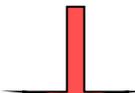
- Прелатентный дефицит Fe

 запасов, ферритина

- Латентный дефицит Fe  
(до 30% ж., до 100% беременных)

 Fe, ОЖСС 

- ЖДА

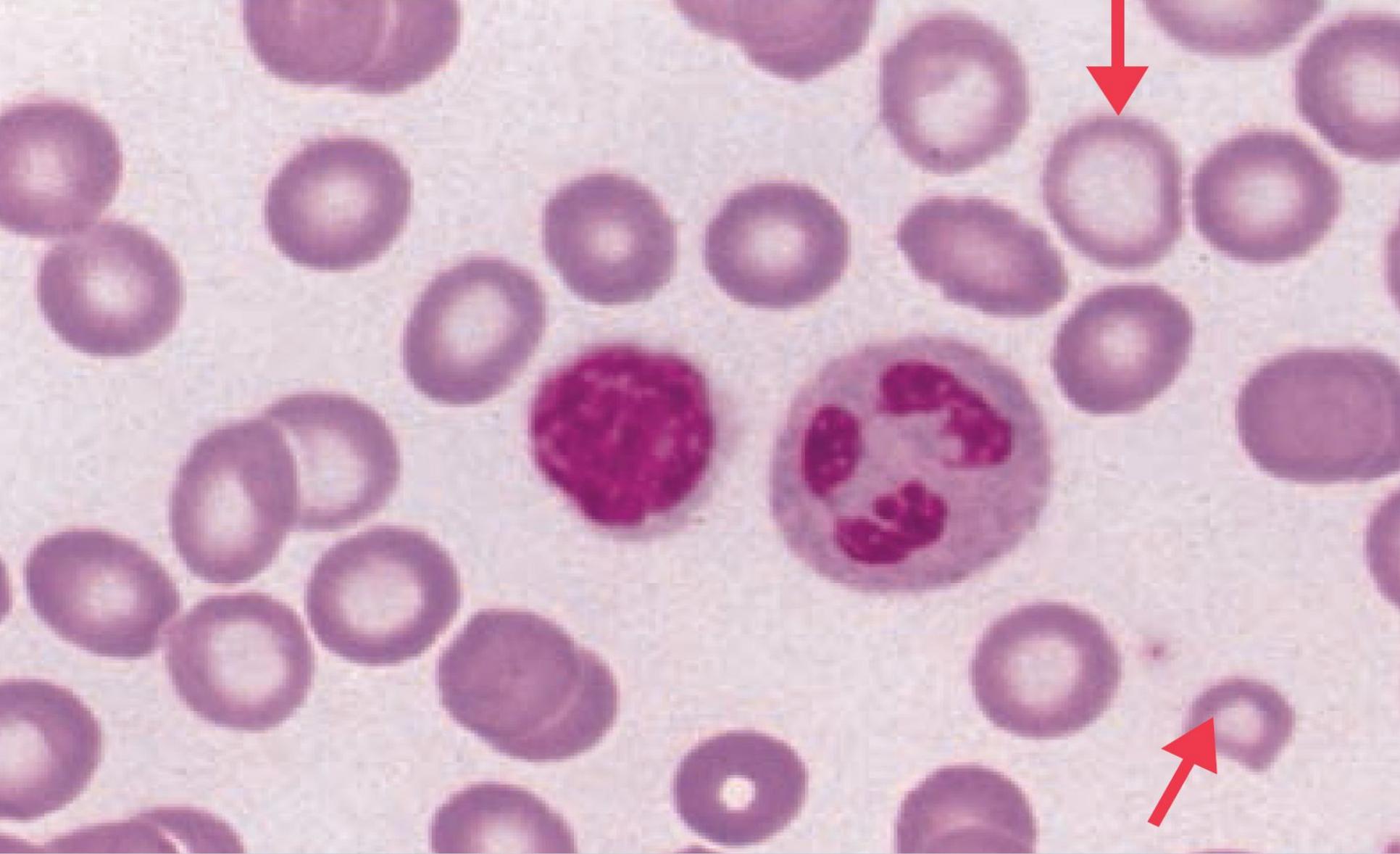
 Hb

**NB**

- ВОЗМОЖЕН **N уровень** Fe

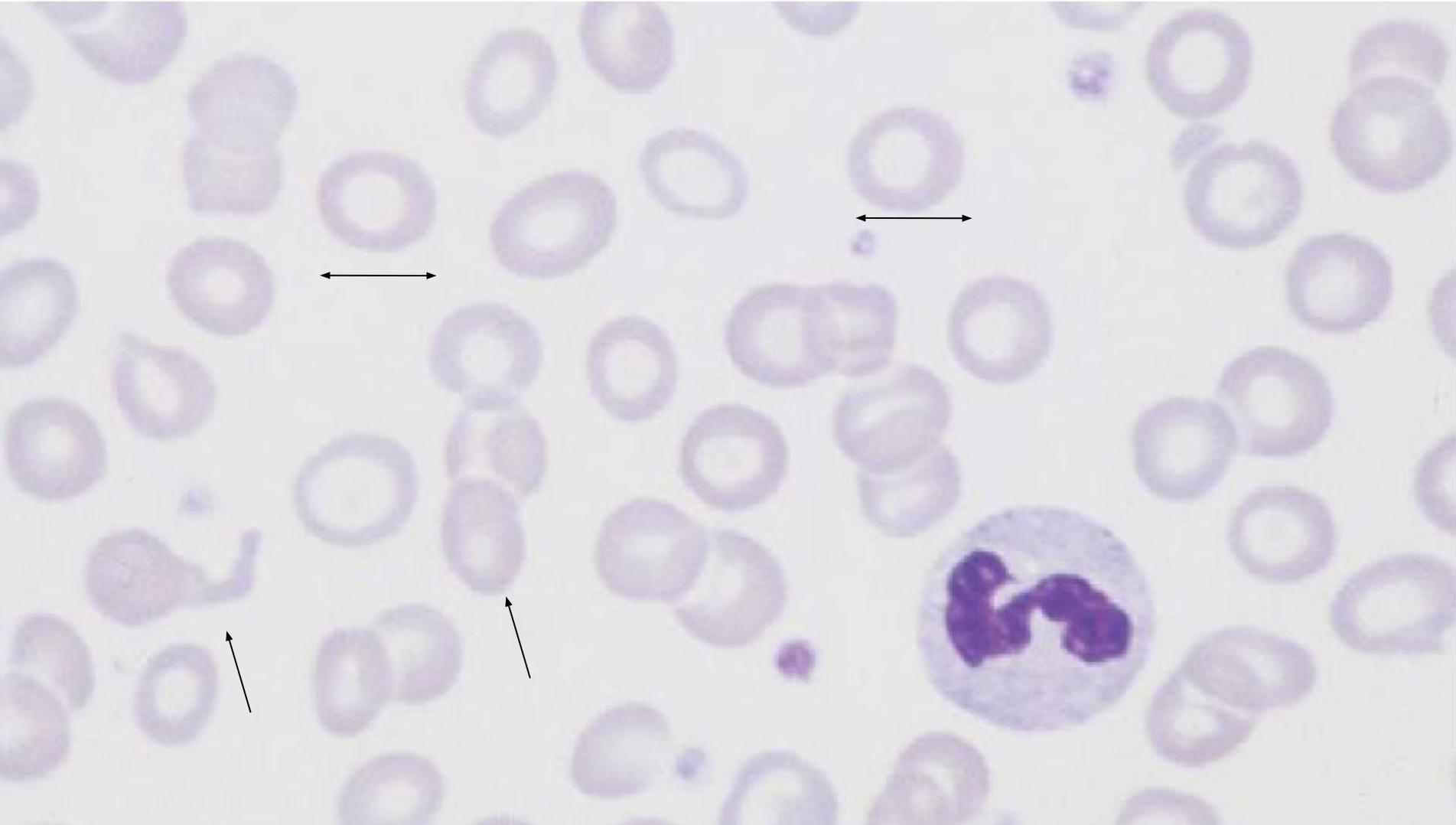
+

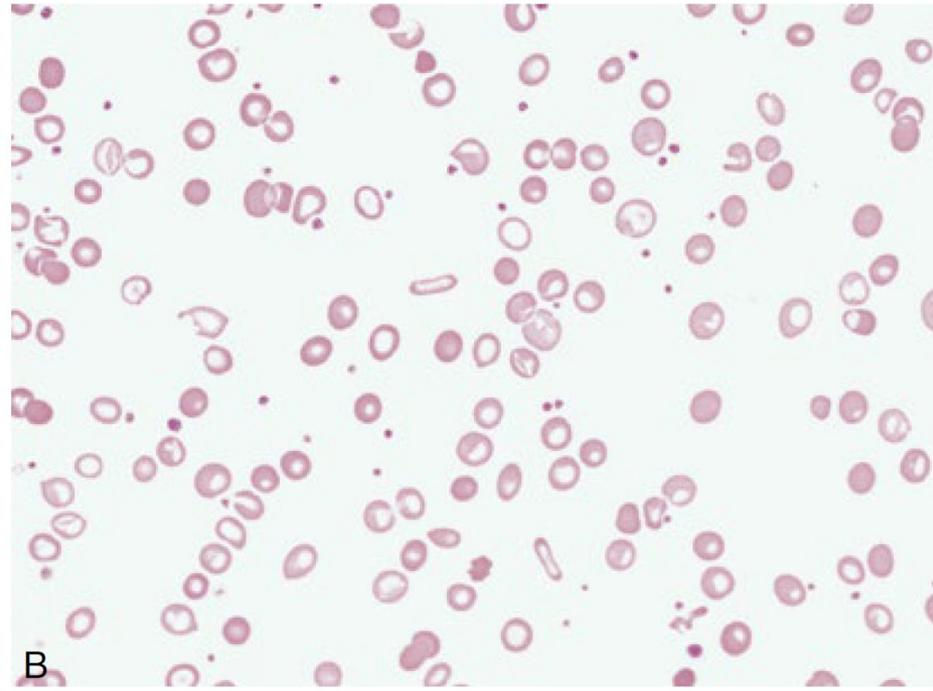
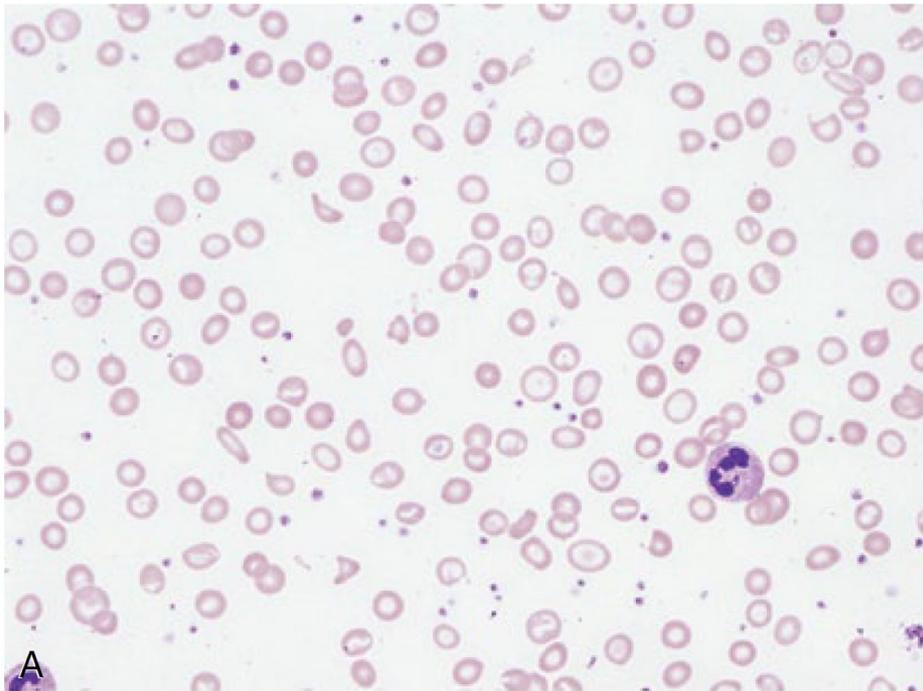
-  ферритин на ранних стадиях ЖДА



**Iron deficiency.** Note microcytosis and hypochromia (central pallor, arrows).

Iron deficiency. Peripheral blood film showing hypochromic microcytic cells, with variation in cell size (anisocytosis) and abnormally shaped cells (poikilocytosis)

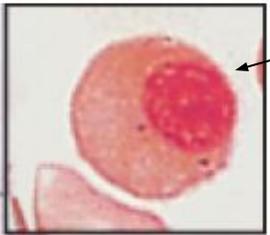
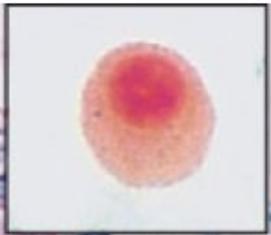
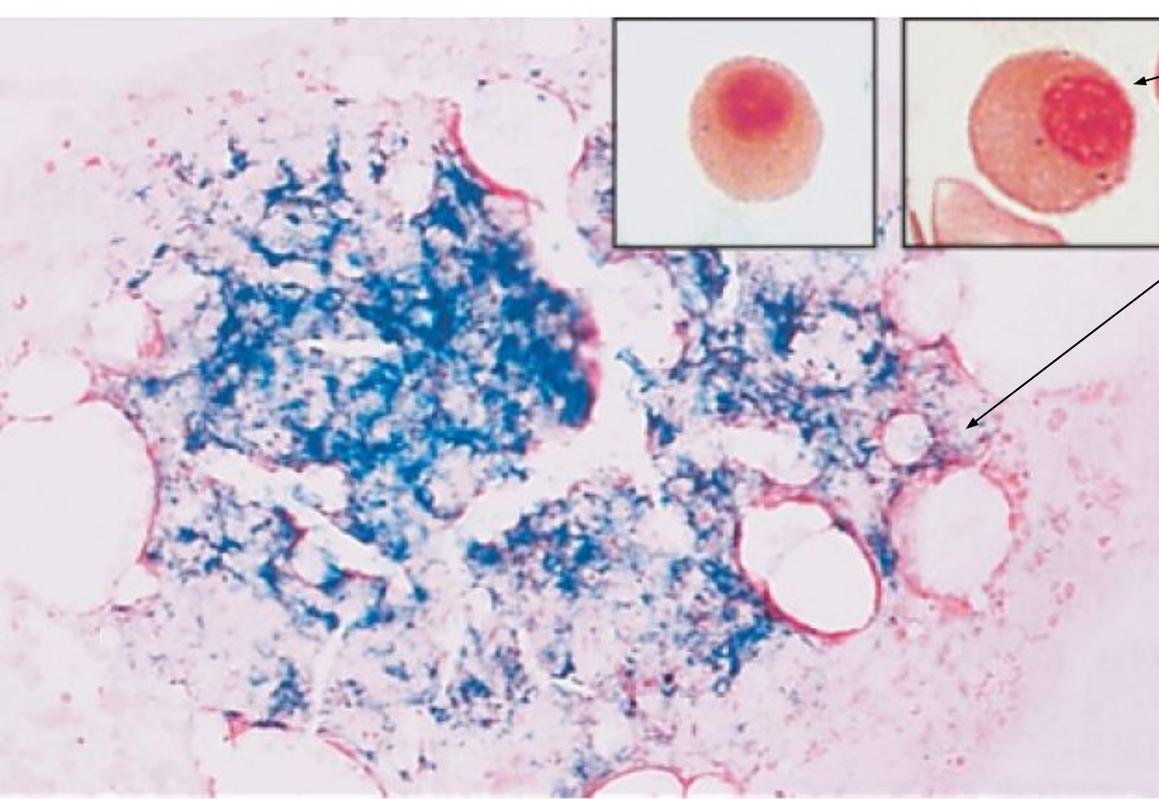




**Fig. 5.15. A,** Iron-deficiency anemia: Low-power view of peripheral blood film. The red cells are hypochromic and microcytic. Some poikilocytes are present, including thin elongated (“pencil”) cells and occasional target cells. Platelets are plentiful. Hb, 7.5 g/dL. **B,** Iron-deficiency anemia: Low-power peripheral blood film taken during therapy with oral iron. There is a dimorphic population of hypochromic microcytic cells and target cells and well-hemoglobinized cells of normal size, but there are some large polychromatic cells (newly formed well-hemoglobinized reticulocytes).

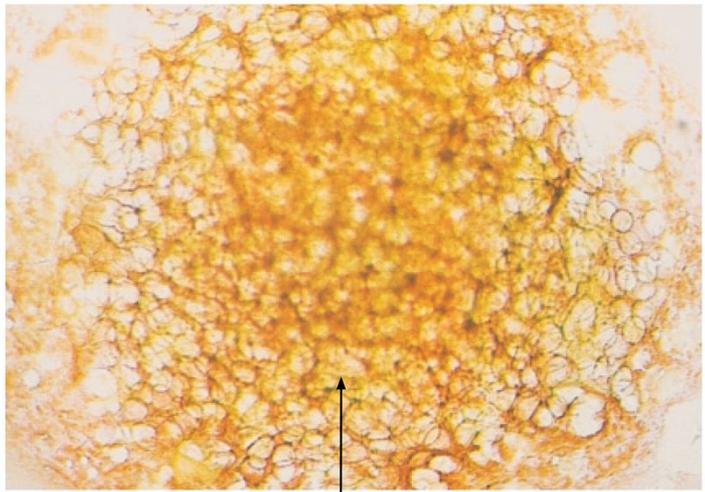


**Fig. 3.19** Hypochromic red cells in a patient with iron deficiency anaemia. The film also shows anisochromasia.

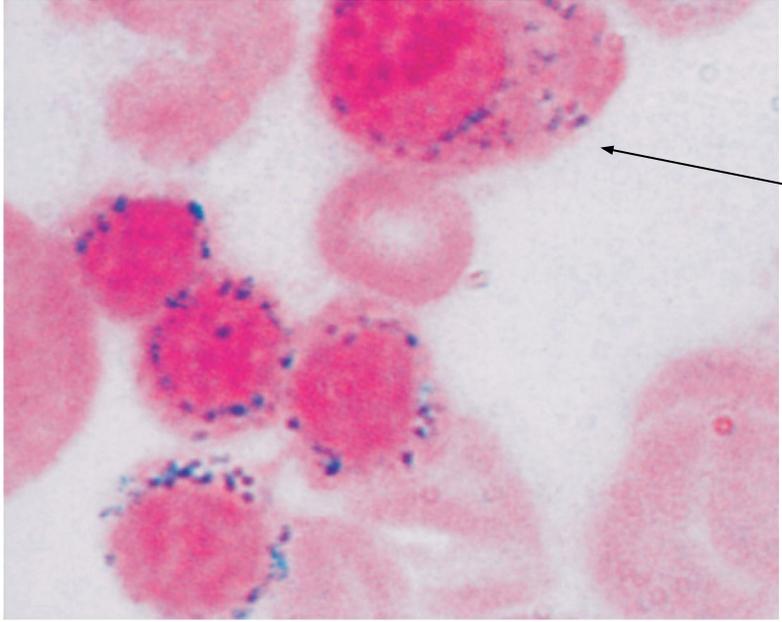


**Н эритробласты**  
(с включениями железа)

**Н ККМ**  
(окр. по )

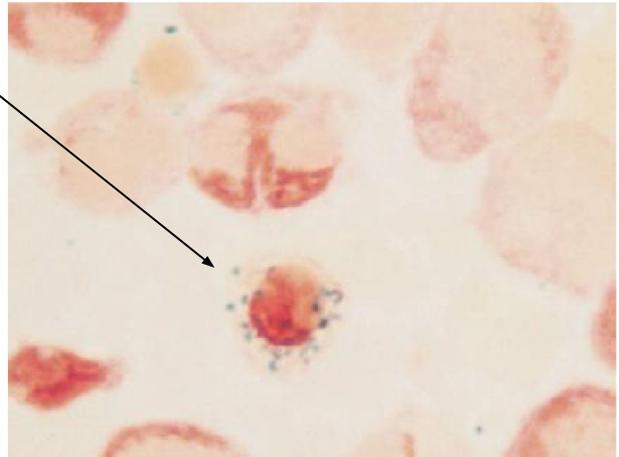


**ККМ при дефиците железа**  
(окр. по )



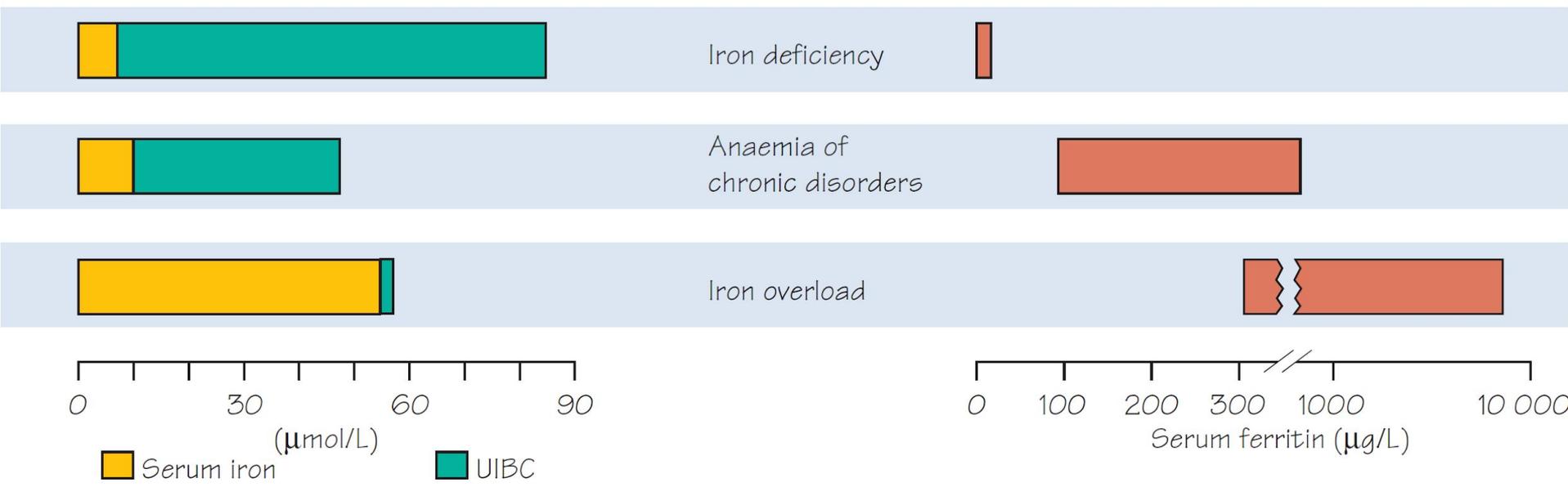
**КОЛЬЦЕВИДНЫЕ**  
**сидеробласты**  
(> 5 перинуклеарных  
включений железа)

**> 15%** сидеробластов  
при первичных  
сидеробластных  
анемиях



# ЖДА и АХЗ

	<b>Ferritin</b>	<b>Iron</b>	<b>TIBC</b>	<b>Transferrin saturation</b>	<b>Soluble transferrin receptor</b>
<b>Iron deficiency anaemia</b>	↓	↓	↑	↓	↑
<b>Anaemia of chronic disease</b>	↑/Normal	↓	↓	↓	↓/Normal



	<i>Iron deficiency</i>	<i>Chronic disease</i>	<i>Thalassaemia trait (α or β)</i>	<i>Sideroblastic anaemia</i>	<i>IRIDA</i>
MCV/MCH	↓	↓ or N	↓	↓ (congenital) ↑N (acquired)	↓
Serum iron	↓	↓	N	↑	↓
TIBC	↑	↓ or N	N	N	
Transferrin saturation	↓	↓	N	↑	↓
Serum ferritin	↓	N or ↑	N	↑	N
Serum TFR	↑	N	N	N or ↑	↑
Serum hepcidin	↓	↑	N	↓	N or ↑
Bone marrow iron stores	↓	N or ↑	N	N or ↑	↑
Erythroblast iron	↓	↓	N	Ring forms	

IRIDA, iron refractory iron deficiency anaemia; MCH, mean corpuscular haemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; N, normal; TFR, transferrin receptor; TIBC, total iron-binding capacity.

	Ferritin	Transferrin saturation	sTfR	Reticulo-cytes	MCV	Hemo-globin
Iron deficiency Latent Manifest	↓ ↓↓	↓ ↓↓	↑ ↑↑	n - ↓ ↓	n - ↓ ↓	n ↓
Iron redistribution (ACD)	n - ↑↑	↓	n - ↑	↓	n - ↓	↓
Renal anemia (without EPO)	n - ↑	↓	n - ↓	↓	n	↓
Iron utilization defects (incl. MDS)	n - ↑	n - ↑	n - ↑	↓	↓ - ↑	↓
Hemolysis	n - ↑	n - ↑	↑	↑	n - ↑	n - ↓
Iron overload (e.g., hereditary hemo- chromatosis)	↑ - ↑↑	↑ - ↑↑	↓	n	n	n

MDS = Myelodysplastic syndrome

ACD = Anemia of chronic disease

# Принципы лечения

- Препараты Fe (не > 325 мг/сут), e.g
- Сульфат Fe 200мг (67 мг Fe)  
per os t.i.d.(3р./сут) до еды/  
глюконат Fe 300мг (37мг Fe)
- Ретикулоцитарный криз – **7** день
- Продолжительность **4-6** мес
- Побочные эффекты:  
диспепсия,  
запоры
- Парентеральное Fe (декстран Fe, изомальтозид Fe,  
Fe карбоксимальтоза ) - риск перегрузки Fe

Ферритиновый  
«занавес»

Если нет:  
неверный/неполный  
диагноз (+B12, B9)  
Кровотечение  
Мальабсорбция  
Комплаенс

Восполнение  
запасов

## Современные препараты железа

Ионные препараты Fe <sup>2+</sup>		Неионные соединения Fe <sup>3+</sup>	
Соли железа	Препараты	Железосодержащие комплексы	Препараты
Сульфат железа	Сорбифер фенольс ферроплекс актиферрин тардиферон ферро-фоль- гамма	Железа протеин сукцинилат + фолиевая кис- лота	Ферлатум фол
		Железа протеин сукцинилат	Ферлатум
Фумарат железа	Ферретаб	Железо-по- лимальтозный комплекс	Мальтофер мальторфер фол феррум лек монофер космофер
Хлорид железа	Гемофер	Железа гидрок- сид-сахарозный комплекс	Венофер ликферр фермед

**1. Больной без выявленных нарушений всасывания:** следует назначить **пероральный препарат железа** в дозе, соответствующей 150–200 мг элементарного железа в сутки (более низкие дозы [даже 30 мг] также могут быть эффективными), напр., комплекс гидроксида железа (III) и полиизомальтозы в жевательных таблетках или в сиропе либо сульфат железа II 2–3 × в день или глюконат железа II или протеиносукцинат железа III, либо препарат, комбинированный с аскорбиновой кислотой 100–200 мг/сут. (повышает абсорбцию железа из желудочно-кишечного тракта). Эти препараты лучше принимать на пустой желудок (содержащиеся в пище фосфаты, фитаты [напр., в каше, орехах, горохе] и соединения танина [в черном чае, кофе, какао] снижают всасывание железа). При возможности следует избегать применения ингибиторов протонной помпы. Об эффективности лечения свидетельствует рост количества ретикулоцитов через 7 дней и уровня Hb на  $\approx 2$  г/дл через 1–2 недели после начала приема препаратов железа. Лечение следует продолжать еще в течение 3 мес. после нормализации уровня Hb и ферритина (с целью восстановления запасов железа в организме).

3. Показаниями для парентерального приема препаратов железа являются:

# тяжелая ЖДА,

# непереносимость оральных препаратов железа,

# нарушение всасывания, необходимость быстрого насыщения организма железом

(предполагаемое оперативное вмешательство).

4. Трансфузия эритроцитов проводится только по жизненным показаниям:

# тяжелая анемия с резко выраженными явлениями гипоксии,

# анемическая прекома и кома,

# кислородное голодание тканей при продолжающемся кровотечении,

# тяжелая анемия у пациента, нуждающегося в экстренной операции,

# острая анемия, вызванная острой кровопотерей (травма, операция, роды, шок) 30 %

от ОЦК.

**2. Больным с непереносимостью или неэффективностью пероральных препаратов железа, при выраженном дефиците железа** (напр., в результате хронических желудочно-кишечных кровотечений), необходимости быстрого насыщения железом (напр., у больных, находящихся на гемодиализе, получающих химиотерапию или ЛС, стимулирующие эритропоэз), при наличии синдрома мальабсорбции, неспецифического язвенного колита, хроническим воспалительным заболеванием или хроническим заболеванием почек: следует назначить препараты железа парентерально (в/в, в исключительных случаях в/м, следуя инструкциям производителя данного препарата по способу применения). Инфузию начинайте со скоростью, уменьшенной наполовину в сравнении с рекомендуемой (у больных с факторами риска реакции гиперчувствительности — 10 % рекомендуемой) и в случае отсутствия побочных эффектов увеличьте ее через 15 мин до рекомендуемой скорости. Количество железа, необходимого для лечения данного пациента, определяют по формуле:

**масса тела (кг) × 2,4 × [целевой уровень Hb (г/дл) фактический уровень Hb (г/дл)] + запасы в тканях (обычно 500 мг)**

Обычно назначают 100–200 мг железа 2–3 × в нед. и контролируют эффект →см. выше.

Можно назначить однократно большую дозу железа, напр., 1000 мг, с целью быстрой ликвидации дефицита.

В связи с риском развития тяжелой реакции гиперчувствительности, инфузию препаратов железа в/в должен осуществлять квалифицированный медицинский персонал в месте с немедленным доступом к реанимационному оборудованию. Перед в/в применением железа профилактический прием антигистаминных ЛС не рекомендуется, поскольку может привести к снижению артериального давления. После введения препарата железа в/в следует наблюдать за больным в течение ≥30 мин. В случае развития реакции гиперчувствительности немедленно прервите инфузию, которую можете возобновить со скоростью, уменьшенной на половину, по истечении ≥15 мин, но только у больных с легкой и спонтанно регрессирующей реакцией.

# Перегрузка Fe (сидероахрестический синдром) – первичный и вторичный гемохроматоз

Endocrine changes

Hypopituitarism

Hypothyroidism

Hypoparathyroidism

Excessive melanin skin pigmentation ('bronze diabetes')

Cardiomyopathy

Cirrhosis/haemosiderosis of liver

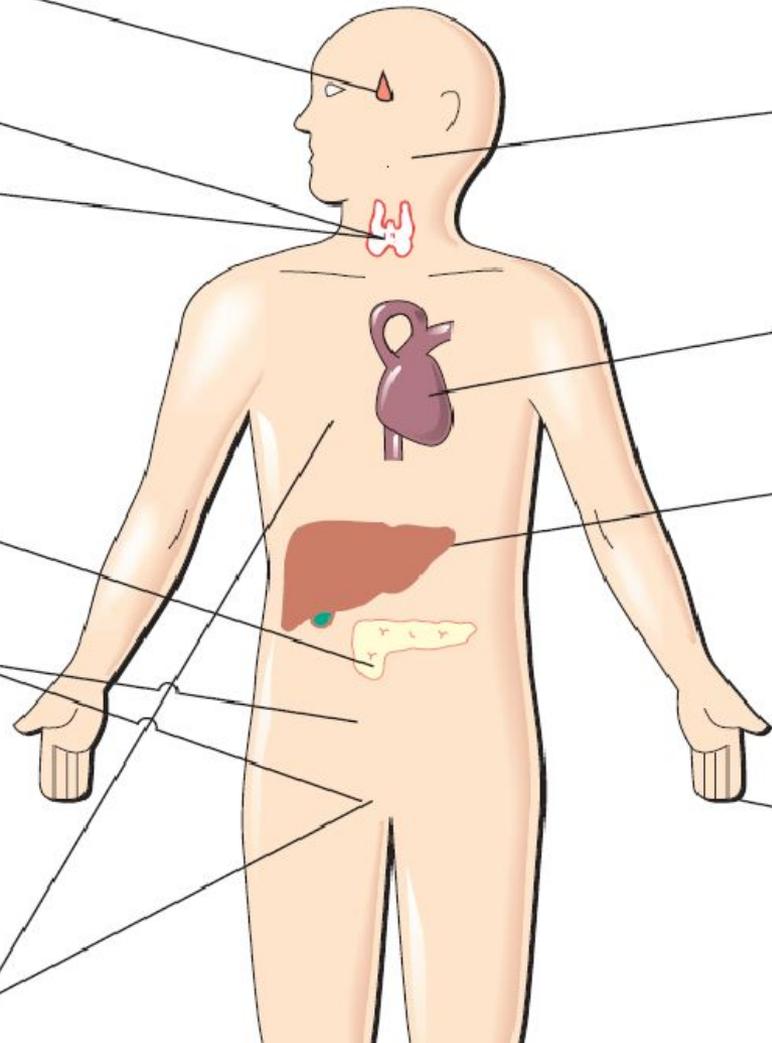
Diabetes mellitus

Ovarian or testicular failure

Arthropathy in genetic haemochromatosis

Delayed puberty and secondary sexual characteristics

pyrophosphate deposition



Резистентность к **препаратам железа** определяется как отсутствие увеличения концентрации Hb на  $\geq 1$  г/дл по истечении 4–6 нед. лечения препаратом железа п/о в дозе 100 мг/сут. Отсутствие эффекта от лечения может быть связано с наличием персистирующего кровотечения, неправильного диагноза, нарушений всасывания, а также из-за некомплайентности больного или соблюдением диеты с низким содержанием железа.

# IRIDA

- ЖДА, резистентная к терапии препаратами железа, Iron Refractory Iron Deficiency Anaemia
- Гомозиготная или компаунд-гетерзиготная мутация гена матриптазы2 - *TMPRSS6*
- или других (DMT-1, трансферрина, церулоплазмина (ведет к недостаточности ферриоксидазы))
- Низкое сывороточное Fe и очень низкая сатурация трансферрина, нормальный ферритин
- Нет ответа на пероральное Fe (иногда — субоптимальный ответ)
- Иногда — ответ на парентеральное Fe
- Симптомы с возрастом могут уменьшаться

Дефект	OMIM №	Фенотип	Наследование	Выявлено у человека	Модель на животных
<b>Нарушение абсорбции железа</b>					
IRIDA Железорезистентная железodefицитная анемия (дефект Tmprss6)	#206200	Микроцитарная гипохромная анемия	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Дефицит гестина		Микроцитарная гипохромная анемия		Нет	Да
<b>Нарушение транспорта/поступления железа</b>					
Атрансферринемия	#209300	Микроцитарная гипохромная анемия Перегрузка железом	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Дефект <i>DMT1</i>	#206100	Микроцитарная гипохромная анемия Перегрузка железом	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Дефект <i>STEAP3/TSAP6</i>	#615234	Микроцитарная гипохромная анемия	Аутосомно-рецессивное	1 семья	Да
Гомозиготный дефект рецептора Tfr1		Нежизнеспособный		Нет	Да
Дефект <i>Sec1511</i>		Микроцитарная гипохромная анемия		Нет	Да
Дефект <i>ATP4a</i>		Микроцитарная гипохромная анемия		Нет	Да
Дефицит гастрина		Микроцитарная гипохромная анемия		Нет	Да
<b>Нарушение рециркуляции железа</b>					
Ацерулоплазминемия	#604290	Нормоцитарная нормохромная анемия, диабет, нейропатия	Аутосомно-рецессивное	Да	Да

## Нарушение абсорбции и рециркуляции железа

Наследственный гемохроматоз тип 1 (дефект HFE)	#235200	Слабость, сонливость, артропатия, пигментация кожи, поражение печени (отложение железа в гепатоцитах с развитием фиброза, цирроза), сахарный диабет, эндокринопатия, кардиомиопатия, гипогонадотропный гипогонадизм; Hb – в норме или несколько повышен, средний возраст – 50–70 лет	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 2A (дефект HJV)	#602390	Аналогичны типу 1, более раннее начало (< 30 лет, средний возраст – 10 лет), преобладают кардиомиопатия и гипогонадизм	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 2B (дефект HAMP)	#613313	Аналогичны типу 1, более раннее начало (< 30 лет, средний возраст 10 лет), преобладают кардиомиопатия и гипогонадизм	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 3 (дефект TFR2)	#604250	Аналогичны типу 1	Аутосомно-рецессивное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 4 (болезнь ферропортина)	#606069	Часто гипохромная микроцитарная анемия 1-й ст., редко – Hb в норме. Относительно типа 1 менее выражена слабость, сонливость, артропатия, пигментация кожи, поражение печени (чаще в купферовских клетках с развитием фиброза; реже – в гепатоцитах с развитием фиброза, цирроза), сахарный диабет, эндокринопатия, кардиомиопатия, гипогонадотропный гипогонадизм	Аутосомно-доминантное	Да	Да
Наследственный гемохроматоз тип 5 (дефект гена <i>FTH1</i> )	#615517	Незначительная слабость, пигментация кожи, поражение печени (отложение железа больше в гепатоцитах и меньше в купферовских клетках), Hb в норме	Аутосомно-доминантное	1 семья	Да