

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;

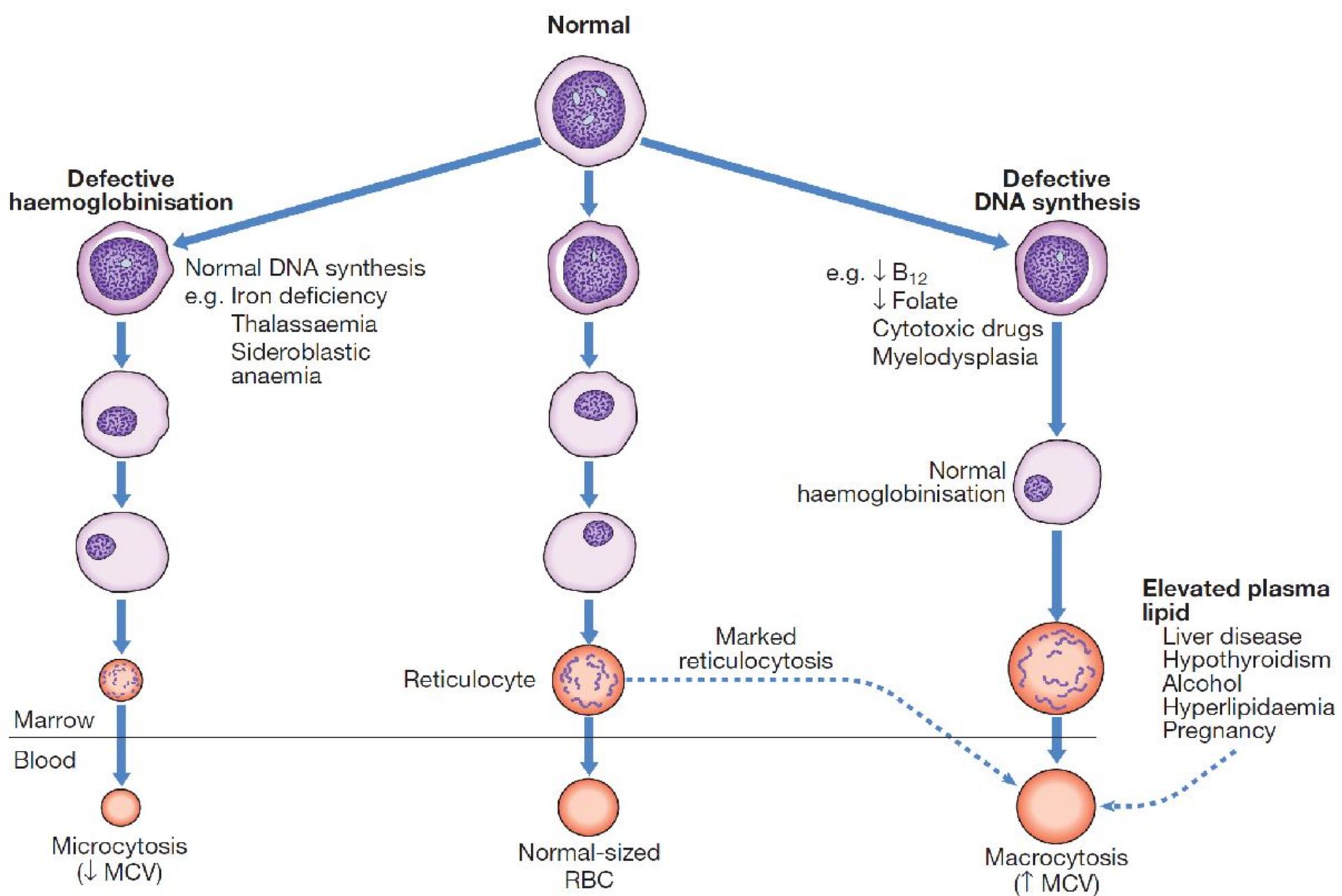
средней тяжести: гемоглобин 90-70 г/л;

тяжелая: гемоглобин менее 70 г/л.

Морфологическая классификация

- Микроцитарные
- Нормоцитарные
- Макроцитарные

78-98 fl



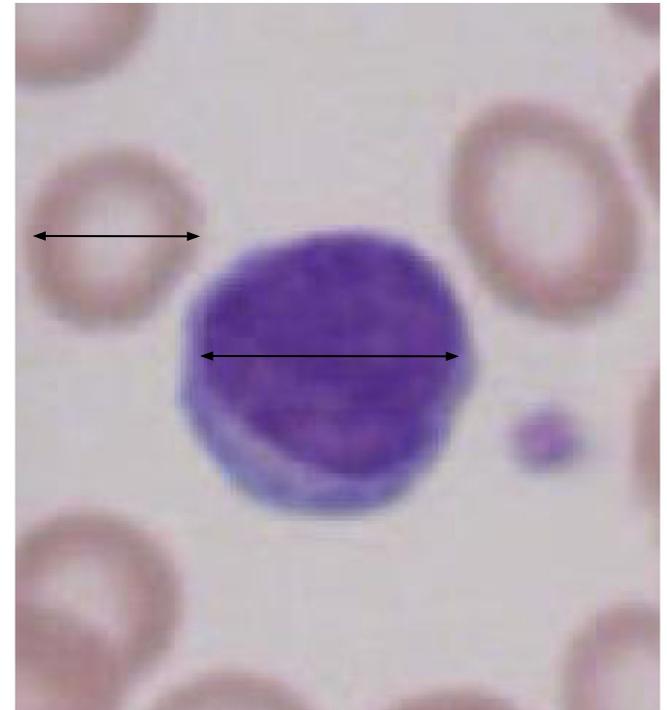
Механизм микроцитоза — дефект гемоглобинизации

- Проблемы с Fe
- Проблемы с гемом
- Проблемы с глобином

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)



АХЗ

#2 после ЖДА

Патогенез – эритропоэтин, гепцидин, цитокины и др.

Микро-/нормоцитарная, гипо-/нормохромная гипорегенераторная

Лечение – рекомбинантные/синтетические эритропоэтины (ЭПО) и др.

Причины

ХБП	Онкологические заболевания	Системные заболевания соединительной ткани	Эндокринные заболевания	ХСН	Хронические воспалительные заболевания
Заболевания, лежащие в основе ХБП: <ul style="list-style-type: none">— сахарный диабет,— артериальная гипертензия,— хронический гломеруло-нефрит,— пиелонефрит	— различной локализации, <ul style="list-style-type: none">— указания на химио- и лучевую терапию	— ревматоидный артрит, <ul style="list-style-type: none">— системная красная волчанка,— системная склеродермия,— синдром Гудпасчера и т. д.	— гиперпаратиреоз, <ul style="list-style-type: none">— гипотиреоз,— гипопинтунтаризм,— сахарный диабет	— ИБС, <ul style="list-style-type: none">— клапанные пороки сердца,— алкогольная кардиопатия,— нарушения ритма,— кардиомиопатии	— инфекционный эндокардит, <ul style="list-style-type: none">— туберкулез,— сепсис,— гепатит,— хронические нагноительные заболевания и т. д.
Мочевина, креатинин, УЗИ почек, конс. уролога, нефролога	СОЭ, онкомаркеры	СОЭ, СРБ, РФ	ТТГ, Т3, Т4	ЭКГ, ЭХО-КГ	СОЭ, СРБ, гепатиты, ЭХО-КГ

Chronic infections

Especially osteomyelitis, bacterial endocarditis, tuberculosis, chronic abscesses, bronchiectasis, chronic urinary tract infections, HIV, AIDS, malaria

Other chronic inflammatory disorders

Rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, systemic lupus erythematosus, scleroderma, inflammatory bowel disease, thrombophlebitis

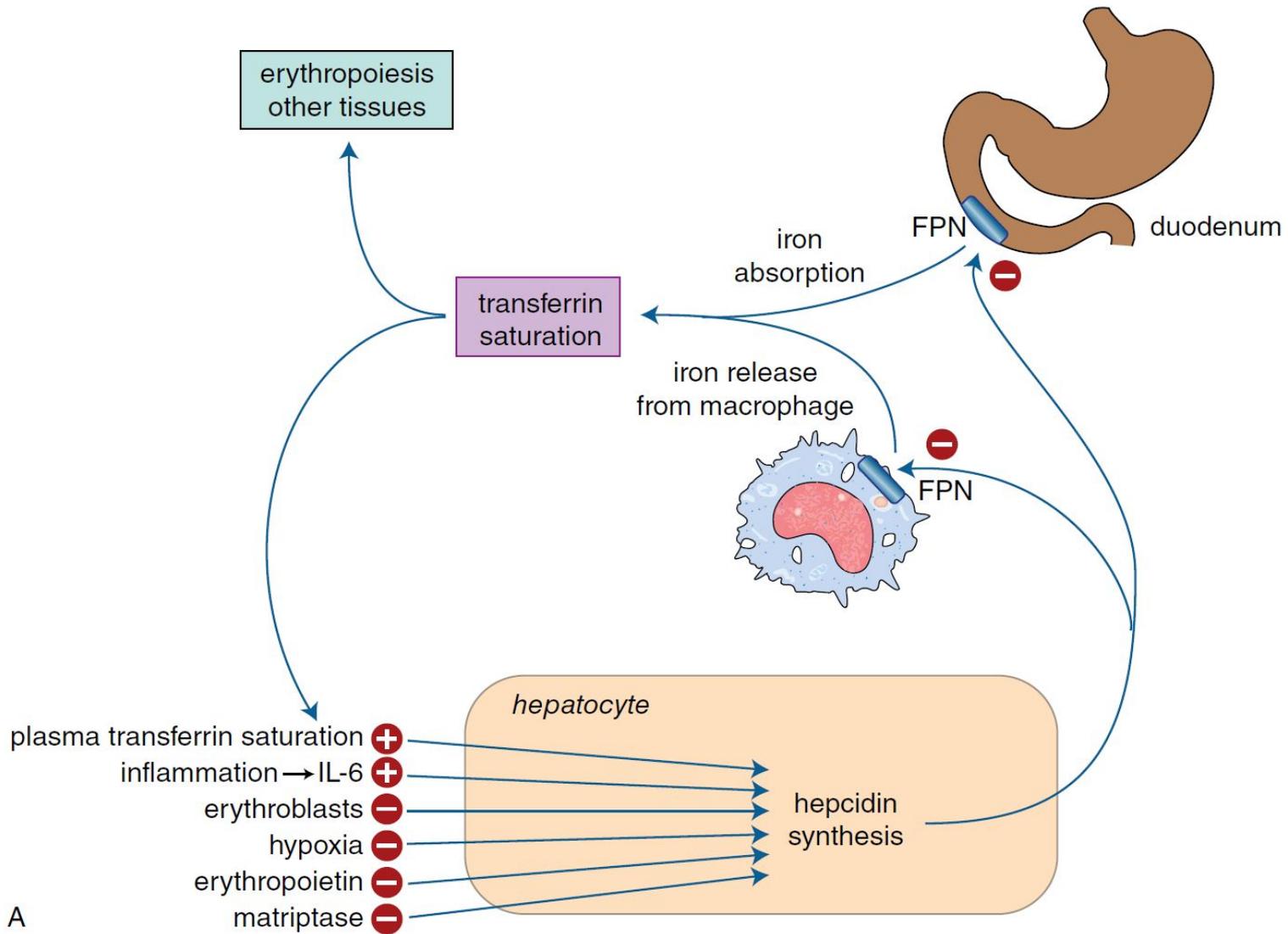
Malignant diseases

Carcinoma, especially metastatic or associated with infection, lymphoma

Others

Congestive heart failure

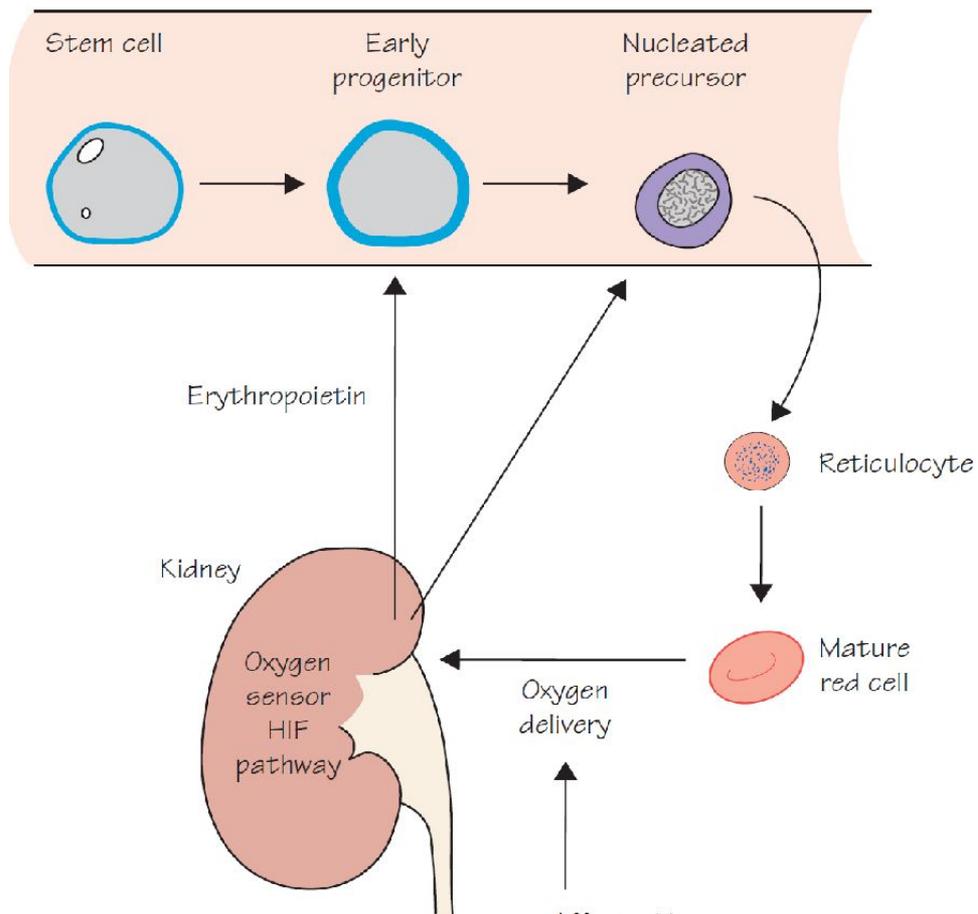
Гепцидин



A

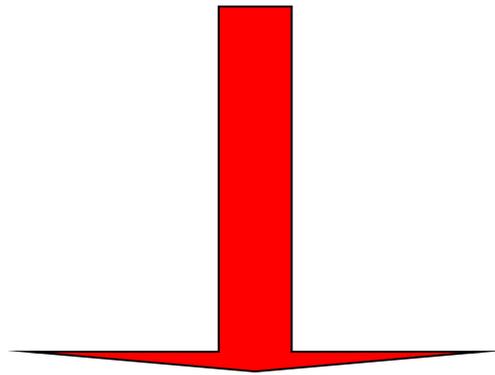
Эритропоэтин

HIF = hypoxia inducible pathway



Affected by:
Haemoglobin concentration
Atmospheric oxygen
Oxygen dissociation curve
Cardiopulmonary function
Renal circulation

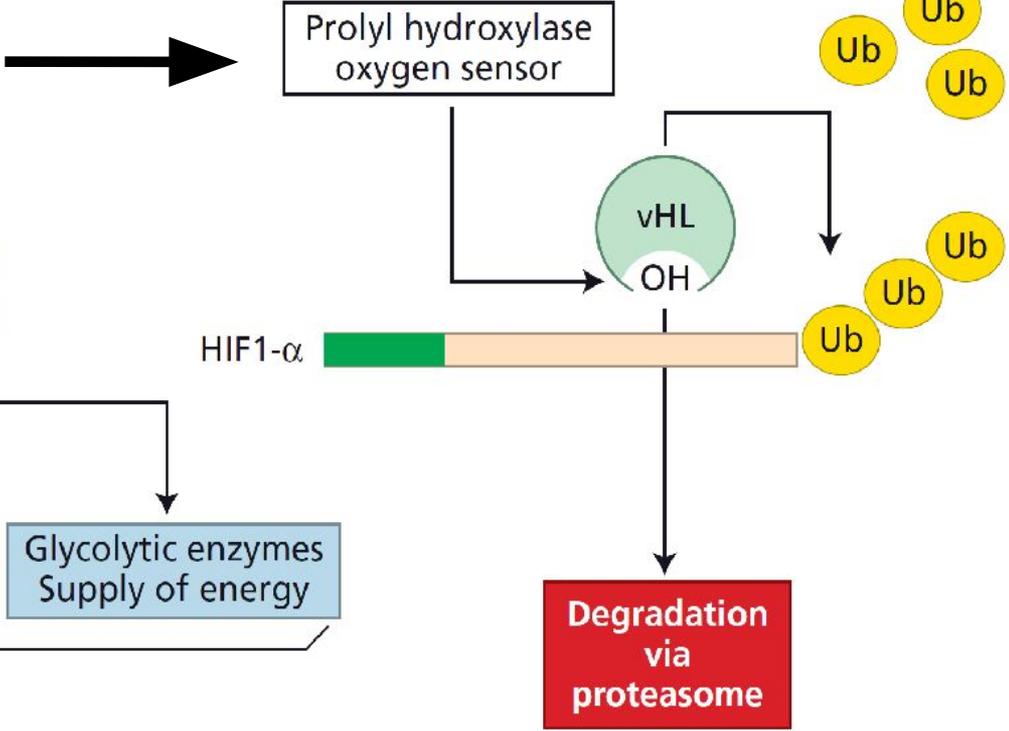
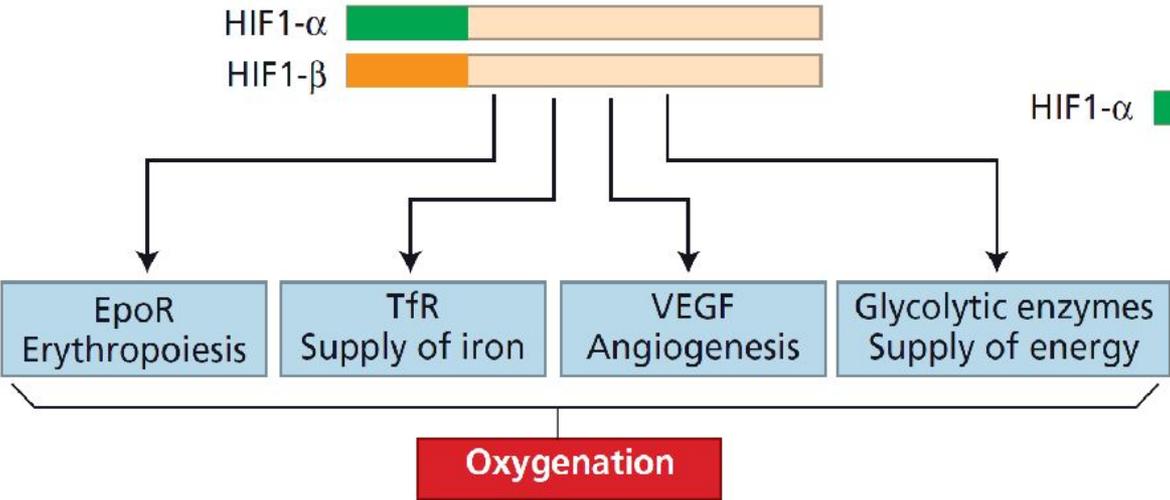
Одна из причин эритроцитоза



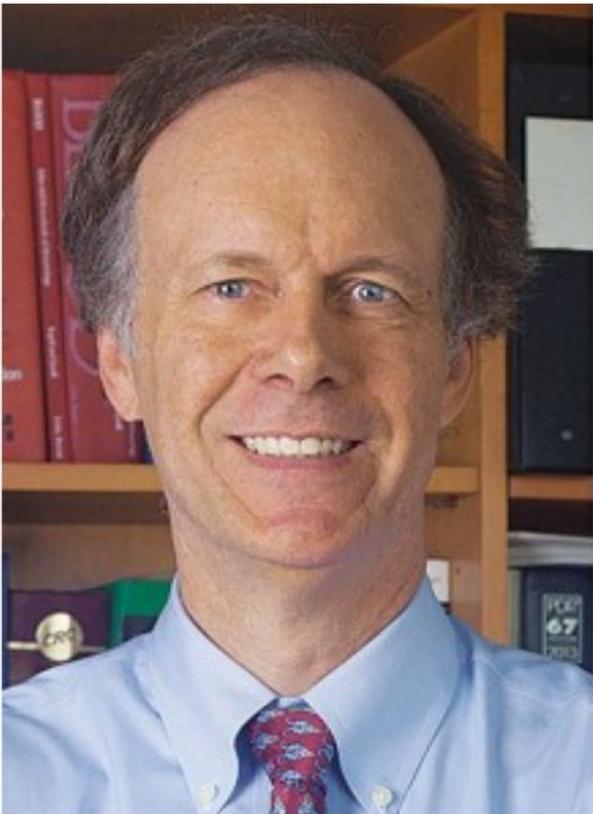
! Почечно-клеточный рак !



Ингибиторы PHD (PHDis):
roxadustat, daprodustat,
vadadustat, desidustat



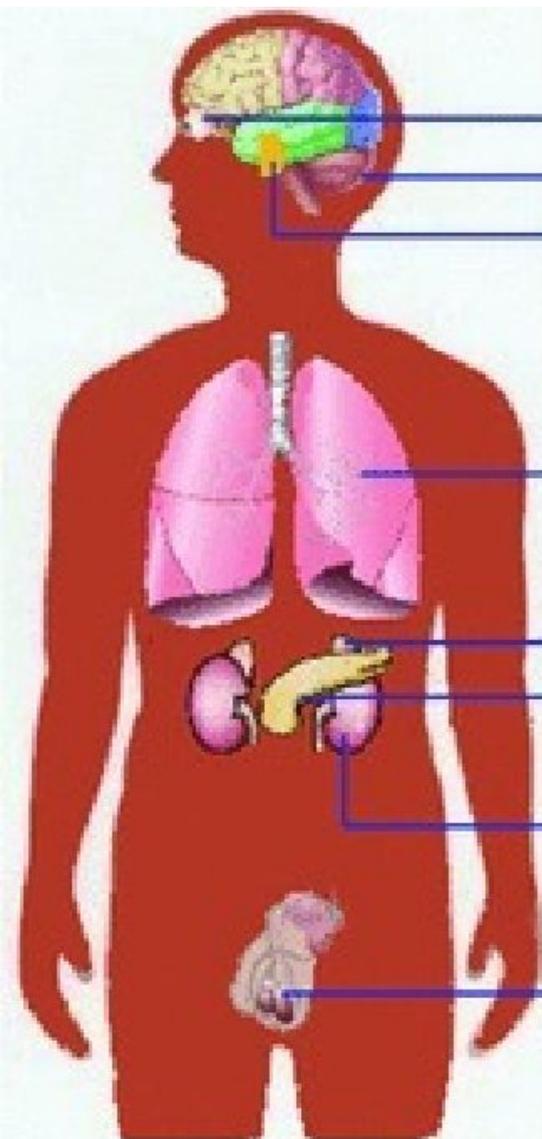
The **juxta-tubular cells** of the kidney sense oxygen tension. Proline hydroxylase requires O₂ to hydroxylate a key protein: hypoxia-inducible factor (HIF). This allows the ubiquitination of HIF-α by the von Hippel-Lindau factor (VHL) & ubiquitin ligase (UL), resulting in the degradation of HIF in the proteasome. When O₂ is low, HIF activates the gene for EPO and other genes, increasing Hb and encouraging blood vessel formation.



2019

William Kaelin Jr. (left), Sir Peter Ratcliffe, Gregg Semenza

Болезнь Гиппеля–Линдау (цереброретинальный ангиоматоз)



Retinal haemangiomas (70%)

CNS haemangioblastomas (60-84%)

Endolymphatic sac tumours of the middle ear (14%)

Lung cysts (rare, <1%)

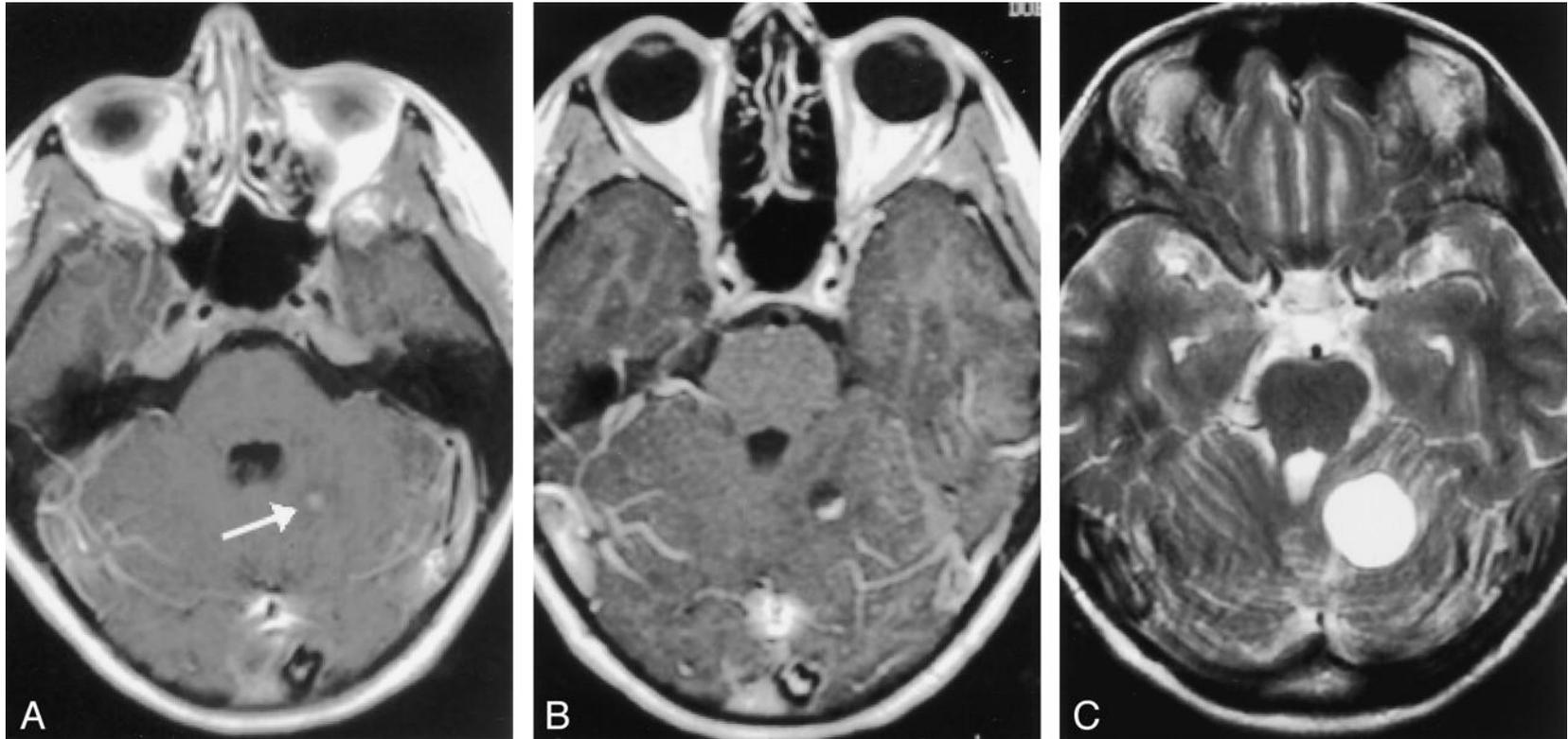
Pheochromocytomas (18%)

Pancreas: cysts (70%), serous cystadenomas (9%), neuroendocrine tumours (9%)

Kidney: cysts (66%), clear cell renal cell carcinomas (69%)

Epididymal (male, 54%) or broad ligament (female) papillary cystadenomas





Andrew Slater et al. AJNR Am J Neuroradiol 2003;24:1570-1574

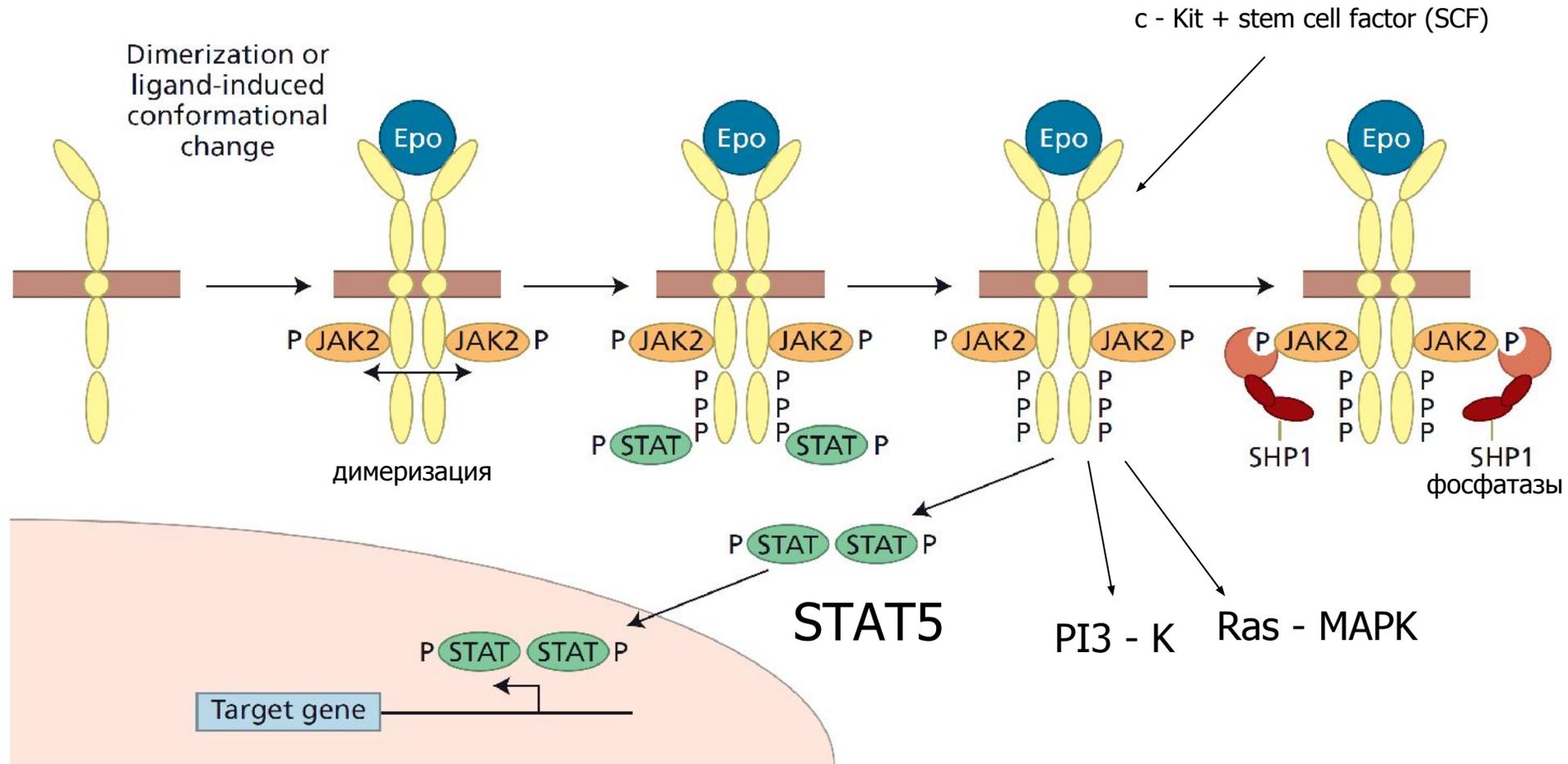


Images in a third patient with a solid cerebellar tumor that progressed to enlarging cyst with the subsequent development of symptoms. A, Contrast-enhanced T1-weighted MR image obtained at presentation shows a tiny enhancing nodule in the left cerebellar hem...

ЭРИТРОПОЭТИН

- гликопротеин
- 166 ак
- 34.4 kDa
- Почки-90%, печень – 10%
- Плазма - 1 – 30 mU/mL

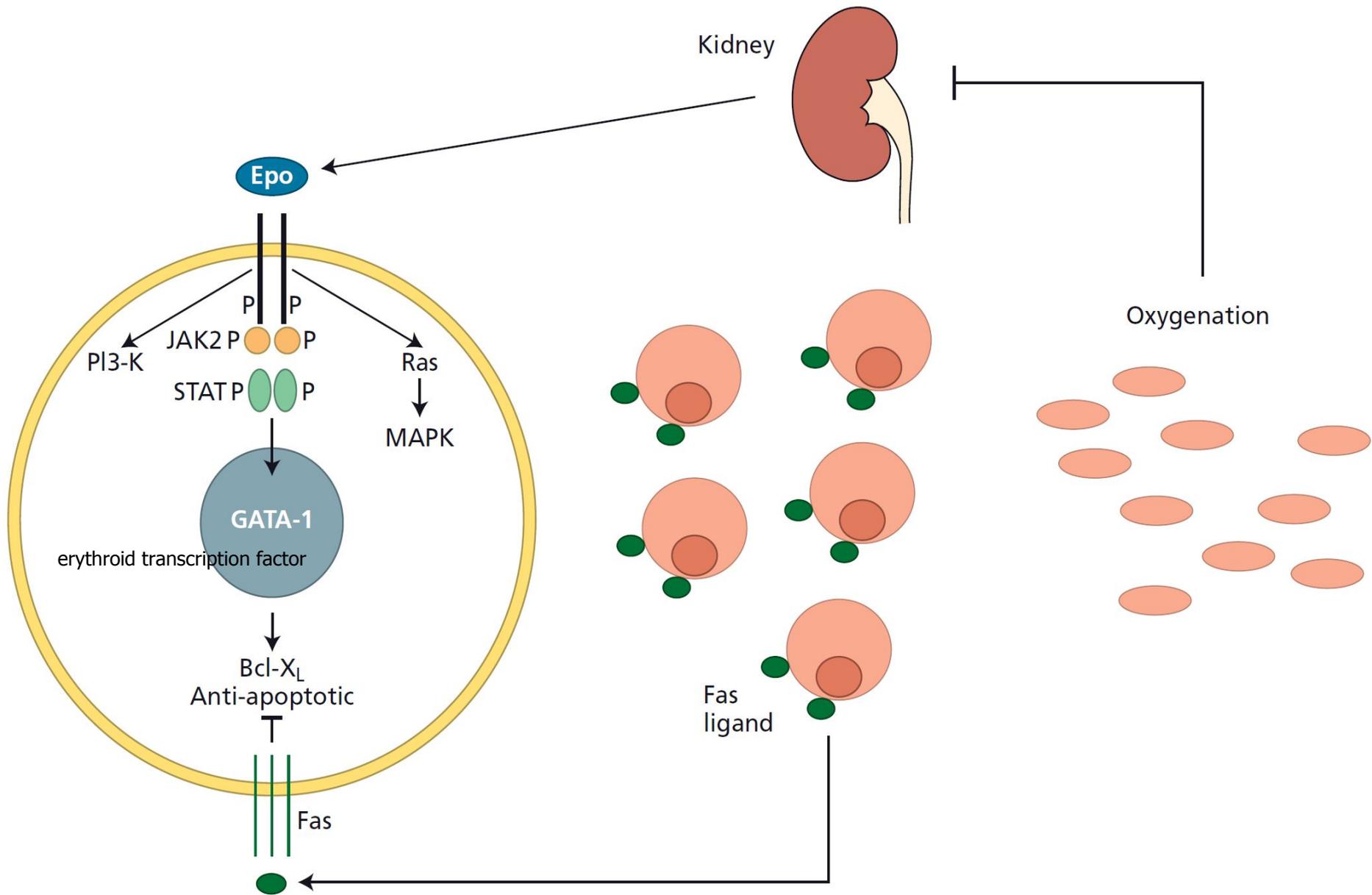
ЈАК2 – STAT5 сигнальный путь



Миелопролиферативные заболевания

Пролиферацию эр. предшественников также стимулируют:

- IGF-1
- Инсулин
- SCF (+ c-kit)
- ГКС, эстрогены
- Т3,4 (+ c-ErbA/thyroid hormone receptor)
- Транс-ретиноевая кислота, 9-цис рет. к-та



ЭПО

- Рекомбинантные: ЭПО- α (эпрекс)
ЭПО- β (рекормон)
- Синтетические: дарбепозэтин (аранесп)
($t_{1/2} = 74\text{ч}$)

TNF α Inhibition of erythropoietin production

Stimulation of ferritin synthesis

Enhances degradation and phagocytosis of effete red cells

Direct inhibition of erythropoiesis

Interferon γ Inhibits production of erythropoietin

Increases intracellular iron by stimulation of DMT 1 and inhibition of ferroportin

Increased NO production and iNOS mRNA expression

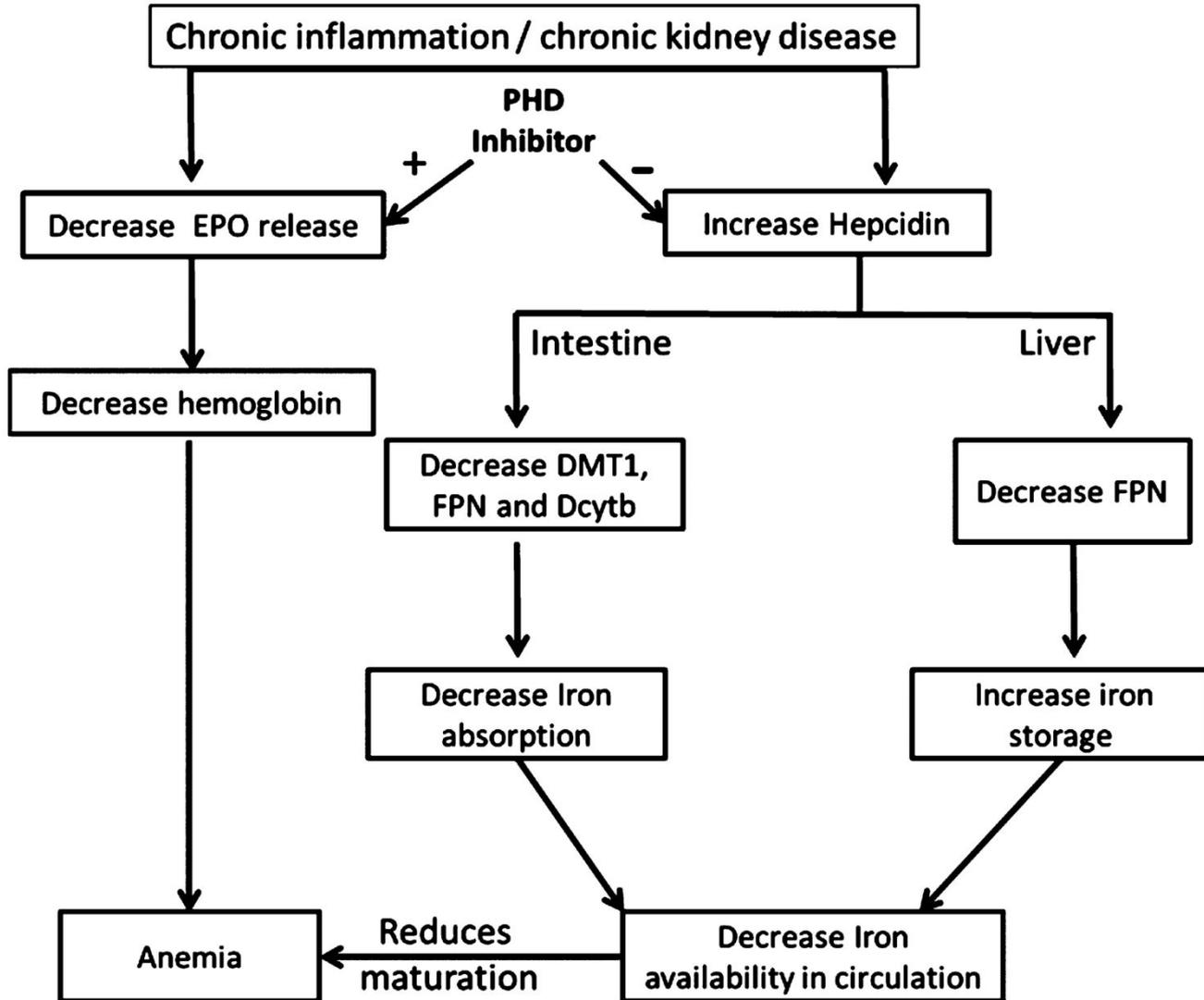
Interleukin-6 Increases iron uptake via DMT-1 activation

Reduces transferrin receptor by decreasing TfR RNA expression

Down regulates expression of SLC-4a1 in erythroid precursors

Interleukin 4 & 10 Increases ferritin via action on IRE/IRP

Патогенез АХЗ





7. Лечение анемии: цель — концентрация Hb в пределах 10–11,5 г/дл (100–115 г/л, гематокрит [Ht] 30–36 %). Прежде восстанавливают дефицит **железа**. Пероральный прием железа — обычно 200 мг двухвалентного железа в сутки в виде сульфата железа в 3 разделенных дозах может быть недостаточным вследствие нарушения всасывания железа в кишечнике и часто ассоциирован с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. При неэффективном пероральном лечении или устойчивых побочных эффектах следует вводить железо в/в. Показатели дефицита железа и препараты →разд. 15.1.2.

Лекарственные препараты, стимулирующие эритропоэз (ESA):

- 1) человеческий рекомбинантный **эритропоэтин альфа** (эпоэтин альфа) и **эритропоэтин бета** (эпоэтин бета) — сначала, как правило, 50 ЕД/кг в/в (эритропоэтин бета можно вводить п/к) 3 × в нед.
- 2) **дарбэпоэтин альфа** — сначала 0,45 мг/кг в/в или п/к 1 × в нед.
- 3) **метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета**: сначала 0,6 мкг/кг каждые 2 нед., затем 1 × в мес.

ESA назначаются пациентам с концентрацией Hb <10 г/дл, после исключения других, помимо ХБП, причин анемии, и после начального восстановления существующего дефицита железа или одновременно с пополнением этого дефицита.

У больных, не получающих лечения диализом или получающих лечение перитонеальным диализом, предпочтение отдается введению лекарственного средства п/к, а при гемодиализе — в/в. Дозу подбирают таким образом, чтобы получить повышение концентрации Hb на 1–2 г/дл в месяц, а после получения целевой концентрации Hb — так, чтобы сохранить в пределах нормы. Все пациенты, которые принимают ESA, должны получать железо, если концентрация ферритина в сыворотке ≤ 500 мкг/л, а насыщение трансферрина ≤ 30 %. В течение первых 6 мес. средняя доза железа в/в составляет 25–150 мг/нед.; в дальнейшем ее подбирают на основании определяемых каждые 1–3 мес. показателей обмена железа.

Побочные эффекты ESA: артериальная гипертензия (у 20–30 % пациентов), гиперкоагуляция и тромбоз сосудистого доступа (у 5–10 %), судороги (у ≈ 3 %, чаще всего связаны с гипертонической энцефалопатией), парциальная красноклеточная аплазия, вызвана наличием антител к отдельным видам эритропоэтина (развивается спорадически после п/к введения). **Противопоказания:** устойчивая к лечению тяжелая артериальная гипертензия, парциальная красноклеточная аплазия, перенесенный инсульт, потенциально излечимое злокачественное заболевание, гиперчувствительность к лекарственному средству.

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

«Анемия ассоциируется с более выраженной симптоматикой, более тяжелым функциональным статусом, более высоким риском госпитализации по поводу СН и **сниженной выживаемостью**»

Дефицит железа часто встречается у пациентов с СН, как и с другими хроническими заболеваниями, и может привести к анемии и/или к нарушению функции скелетных мышц без развития анемии

Анемия и неблагоприятные исходы

The anemia in chronic heart failure: outcomes and resource utilization (ANCHOR) study (Go A.S. et al., 2006)

- Включено 59772 пациентов с ХСН различной этиологии
- Анемия выявлена в 42% случаев.
- При наличии анемии риск смерти
 - *от ИБС – увеличивался в 1,64 раза*
 - *от ОНМК – в 1,81 раза*
 - *от других причин – в 1,88 раз*

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

При клиническом обследовании для постановки диагноза необходим поиск причин анемии (например, скрытое кровотечение, дефицит железа, витамина В12 или фолиевой кислоты, патологические изменения в крови), однако у некоторых пациентов так и не удастся найти конкретную причину анемии.

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
--------------	--------------------	----------------------	---------------------

Дефицит железа

Следует рассмотреть внутривенное применение карбоксимальтозы железа у пациентов с СН-нФВ и дефицитом железа (ферритин сыворотки менее 100 мкг/л, или ферритин в диапазоне от 100 до 299 мкг/л и насыщение трансферина менее 20%) для уменьшения симптомов СН, повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни.

IIa

A

469, 470

исследования FAIR-HF
и CONFIRM-HF

TABLE 1 Randomized Controlled Trials With Intravenous Iron in Patients With Heart Failure

First Author, Year (Ref. #)	N	Population	Definition of Iron Deficiency	Therapy	Study Period	Effect on Hb	Results
Toblli et al., 2007 (32)	40	Hb <12.5 g/dl, LVEF ≤35%, eGFR <90 ml/min	Ferritin <100 µg/l + TSAT <20%	Iron sucrose 200 mg every 5 weeks	26 weeks	From 10.3 ± 0.6 g/dl at baseline to 11.8 ± 0.7 g/dl at 6 months (p < 0.01) in the intervention group; no significant difference in control group	NT-proBNP ↓ CRP ↓ NYHA functional class ↓ LVEF ↑ eGFR ↑ 6MWT ↑ MLHFQ ↑
Okonko et al., FERRIC-HF, 2008 (33)	35*	NYHA functional class II-III, LVEF ≤45%, VO ₂ max <18 ml/kg/min, Hb <14.5 g/dl	Ferritin <100 µg/l or ferritin 100-300 µg/l + TSAT <20%	Iron sucrose 200 mg weekly till ferritin >500 µg/l†	16 weeks	0.1 (-0.8 to 0.9) g/dl at 16 weeks (p = 0.87)	VO ₂ max ↑ (p = 0.08) VO ₂ max/kg ↑ NYHA functional class ↓ PGA ↑
Anker et al., FAIR-HF, 2009 (34)	459*	NYHA functional class II-III, LVEF ≤40%, Hb 9.5-13.5 g/dl	Ferritin <100 µg/l or ferritin 100-299 µg/l + TSAT <20%	FCM 200 mg until normalized iron status‡	24 weeks	FCM vs. placebo 13.0 ± 1 g/dl vs. 12.5 ± 1 g/dl (p < 0.001) at 24 weeks	NYHA functional class ↓ PGA ↑ 6MWT ↑ EQ-5D ↑ KCCQ ↑
Ponikowski et al., CONFIRM-HF, 2015 (35)	304	NYHA functional class II-III, LVEF ≤45%, Hb <15 g/dl, NT-proBNP >400 pg/ml, or BNP >100 pg/ml	Ferritin <100 µg/l or ferritin 100-300 µg/l + TSAT <20%	FCM 500-2,000 mg at baseline and after 6 weeks; subsequently, 500 mg every 12 weeks if still iron deficient	52 weeks	0.6 ± 0.2 g/dl and 1.0 ± 0.2 g/dl after 24 and 52 weeks (both p < 0.001)	6MWT ↑ NYHA functional class ↓ PGA ↑ EQ-5D ↑ HF hospitalizations ↓ (not a predefined endpoint)
van Veldhuisen et al., EFFECT-HF, 2017 (36)	172	NYHA functional class II-III, LVEF ≤45%, VO ₂ max 10-20 ml/kg/min, Hb <15 g/dl, NT-proBNP >400 pg/ml, or BNP >100 pg/ml	Ferritin <100 µg/l or ferritin 100-300 µg/l + TSAT <20%	FCM 500-2,000 mg at baseline and after 6 and 12 weeks if still iron deficient	24 weeks	0.74 ± 0.17 g/dl after 24 weeks (p < 0.0001)	VO ₂ max ↑ NYHA functional class ↓ PGA ↑

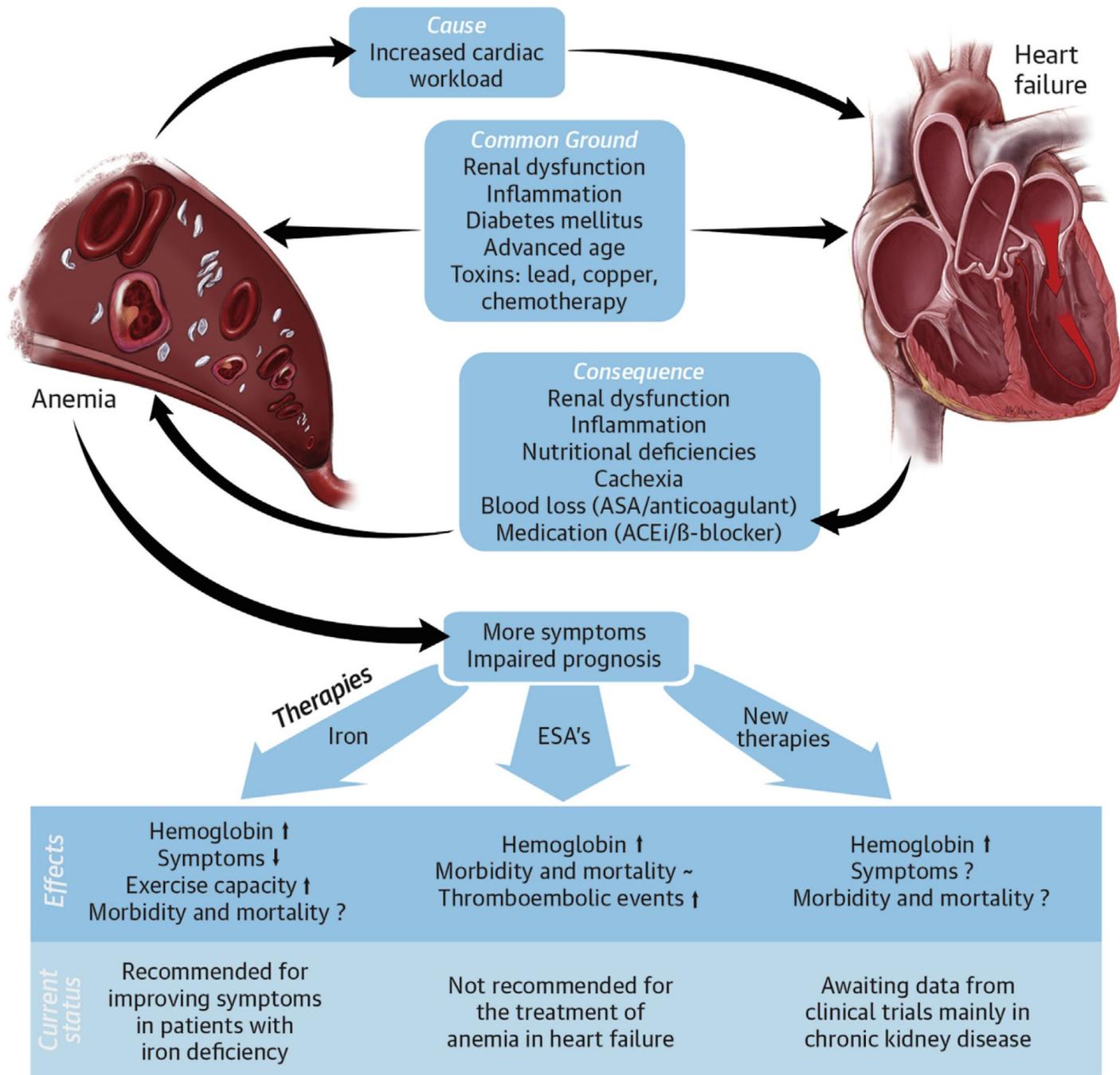
*2:1 randomization, 24 (FERRIC-HF [Ferric Iron Sucrose in Heart Failure]) and 304 (FAIR-HF [Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure]) patients in the treatment group. †Ferritin >500 µg/l; subsequently, 200 mg once a month. ‡Calculated by using the Ganzoni formula; after iron normalization, 200 mg once every 4 weeks.

6MWT = 6-min walking test; BNP = brain natriuretic peptide; CONFIRM-HF = Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients With Iron Deficiency in Combination With Chronic Heart Failure; CRP = C-reactive protein; EFFECT-HF = Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EQ-5D = 5-dimension European Quality of Life; FCM = ferric carboxymaltose; Hb = hemoglobin; HF = heart failure; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF = left ventricular ejection fraction; MLHFQ = Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NYHA = New York Heart Association; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PGA = patient global assessment; TSAT = transferrin saturation; VO₂ max = maximum oxygen uptake per minute.

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Не известна безопасность применения в/в препаратов железа у пациентов с СН и гемоглобином более 15 г/дл

Стимулятор синтеза эритропоэтина — дарбопоэтин альфа не улучшает прогноз пациентов с СН-нФВ с легкой и умеренной степенью анемии, но ведет к развитию тромбоэмболических осложнений и поэтому не рекомендуется



ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications

Statement 1.4. ECCO-ESGAR Diagnostics GL [2018]

[ECCO Anaemia Guideline: statement 1D in Dignass *et al.*] Diagnostic criteria for iron deficiency depend on the level of inflammation. In patients without clinical, endoscopic, or biochemical evidence of active disease, serum ferritin <30 µg/L is an appropriate criterion [EL2]. In the presence of inflammation, serum ferritin up to 100 µg/L may still be consistent with iron deficiency [EL4]

Statement 1.5. ECCO-ESGAR Diagnostics GL [2018]

[ECCO Anaemia Guideline: statement 1E in Dignass *et al.*] In the presence of biochemical or clinical evidence of inflammation, the diagnostic criteria for anaemia of chronic disease are serum ferritin >100 µg/L and transferrin saturation <20%. If the serum ferritin level is between 30 and 100 µg/L, a combination of true iron deficiency and anaemia of chronic disease is likely [EL2]

ECCO Guideline/Consensus Paper

European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases

**Axel U Dignass,^{a,m*} Christoph Gasche,^{b*} Dominik Bettenworth,^c
Gunnar Birgegård,^d Silvio Danese,^e Javier P Gisbert,^f
Fernando Gomollon,^g Tariq Iqbal,^h Konstantinos Katsanos,ⁱ
Ioannis Koutroubakis,^j Fernando Magro,^k Guillaume Savoye,^l
Jürgen Stein,^m Stephan Vavricka,ⁿ on behalf of the European Crohn's and
Colitis Organisation [ECCO]**





3. Больные с симптомами анемии и $Hb \leq 10$ г/дл во время химиотерапии по поводу злокачественной опухоли: следует рассмотреть применение препарата, стимулирующего эритропоэз (ESA) — рекомбинантный человеческий эритропоэтин α 40 000 МЕ п/к 1 × в нед. или рекомбинантный человеческий эритропоэтин β 30 000 МЕ п/к 1 × в нед., дарбэпоэтин 500 мкг п/к каждые 3 нед. с целью повышения уровня Hb до наименьшего, который позволит избежать трансфузий эритроцитов. При отсутствии эффекта в течение 4–6 нед. Возможно увеличение дозы. В случае отсутствия ответа по истечении 6–8 нед. прекратите лечение. Противопоказания и побочные эффекты → **разд. 14.2.**

ЖДА vs АХЗ

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

TABLE 5.4. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPOCHROMIC MICROCYTIC ANEMIA

	Iron deficiency	Chronic inflammation or malignancy	Thalassemia trait (α or β)	Sideroblastic anemia	IRIDA
MCV MCH	Reduced in relation to severity of anemia	Normal or mild reduction	Reduced: very low for degree of anemia	Usually low in congenital type but MCV often raised in acquired type	Reduced ^a
Serum iron	Reduced	Reduced	Normal	Raised	Reduced ^b
TIBC	Raised	Reduced	Normal	Normal	Reduced
Serum ferritin	Reduced	Normal or raised	Normal	Raised	Raised
Serum hepcidin	Reduced	Raised	Normal	?	Raised
Bone marrow iron stores	Absent	Present	Present	Present	Present
Erythroblast iron	Absent	Absent	Present	Ring forms	Absent
Hemoglobin electrophoresis	Normal	Normal	HbA ₂ raised in β form	Normal	Normal

MCV, mean cell volume; MCH, mean cell hemoglobin; TIBC, total iron-binding capacity; IRIDA, iron-refractory iron-deficiency anemia.

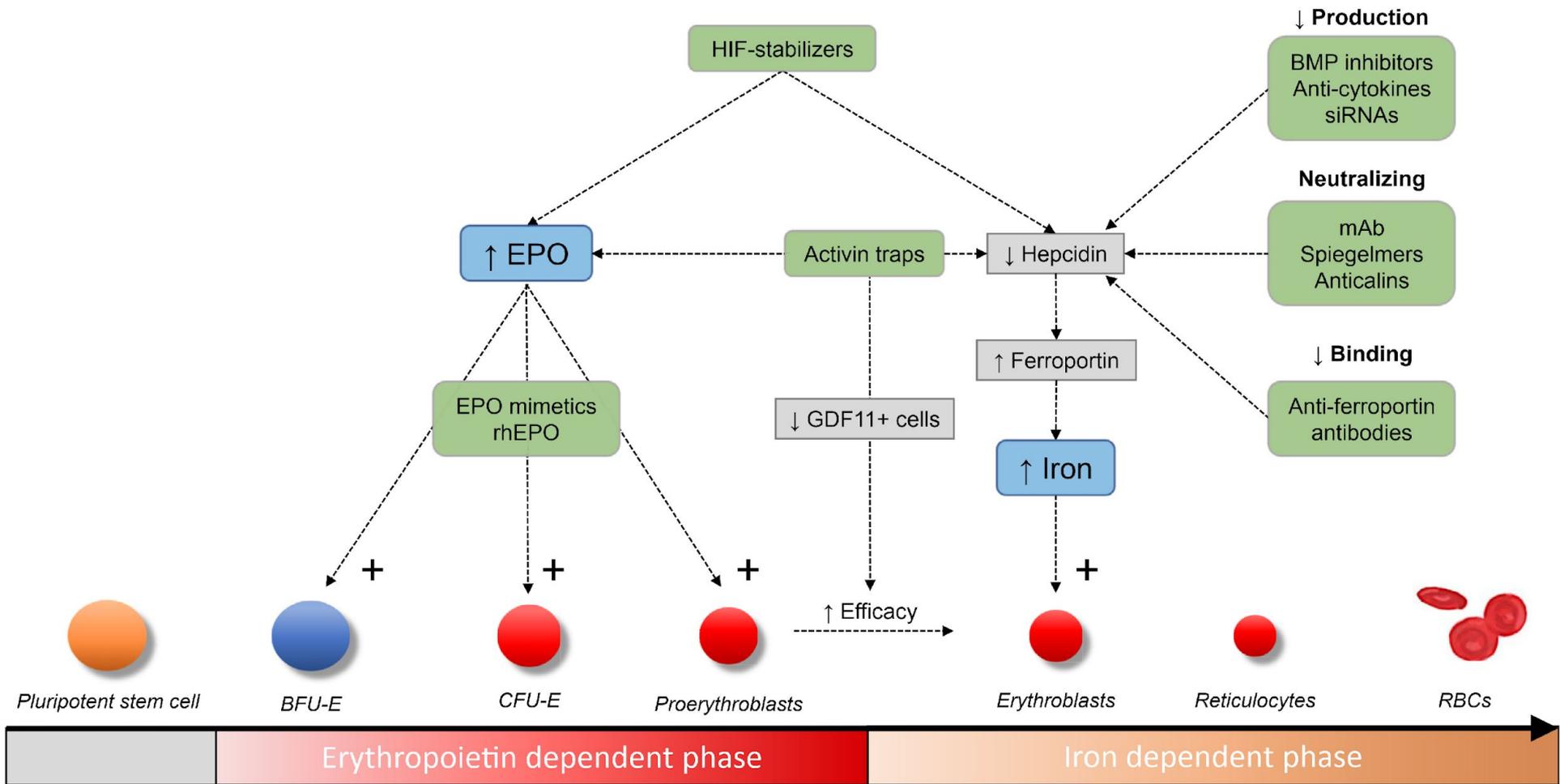
^a Very low (MCV 45–65 fL).

^b % saturation <5%.

Table 1
Agents with potential activity against anemia of inflammation

Class of Agent	Name	Stage of Development	Route of Administration	Citation
Anti-IL-6	Elsilimomab or BE-8	Decreased thrombocytosis and anemia in patients with metastatic renal cell carcinoma	Intravenous	53,54
Anti-IL-6	Siltuximab	Approved to treat Castleman disease; decreased anemia in patients with Castleman disease; not effective in patients with early stage myelodysplastic syndrome	Intravenous	56,57
Anti-IL-6 receptor	Tocilizumab	Approved to treat rheumatoid arthritis; decreased anemia in patients with Castleman disease	Intravenous	55
BMP receptor antagonist	LDN-193189	Evaluated in mouse models	Oral	58
Anti-hepcidin oligoribonucleotide	Spiegelmer NOX-H94	Evaluated in cynomolgus monkeys and phase I trial in humans published	Intravenous	59,60
Anti-hepcidin antibody	12B9M	Evaluated in cynomolgus monkeys	Intravenous	61
Anti-ferroportin antibody	LY2928057	Phase I trial in humans completed; results unpublished	Intravenous	Clinicaltrials.gov
Anti-hemojuvelin antibody	ABT-207 and h5F9-AM8	Preclinical study in rats	Intravenous	65
Soluble hemojuvelin extracellular domain fused with immunoglobulin Fc	HJV.fc	Preclinical study in rats	Intravenous	66
small interfering RNA (siRNA) against hepatic Egl-9 family hypoxia inducible factor (Egln) prolyl hydroxylases	Egln1+2+3 siRNA lipid nanoparticles	Preclinical study in mice	Intravenous	67
Suppressor of erythroid iron restriction response, bypasses effect of aconitase inactivation	Isocitrate	Preclinical study in rats	Intravenous	68
Inhibitor of activin signaling, decreases LPS or KBA-induced hepcidin expression in mice	Follistatin-315	Preclinical study in mice	Intraperitoneal	42

From Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;2015:16; with permission.



The process of production of new red blood cells (RBCs): erythropoiesis. The first stages are dependent on erythropoietin (EPO). During the erythroblasts stage, iron availability is essential as it is incorporated in hemoglobin. Most new therapies target either EPO or iron. Hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers affect both pathways. Although not fully understood, the data suggest that activin receptor ligand traps also addresses both pathways and increases efficacy of erythropoiesis by reducing the number of growth differentiation factor (GDF)-11-positive cells. Hepcidin can be antagonized by decreasing hepcidin production, neutralizing hepcidin, or preventing hepcidin-ferroportin interaction. As a result of hepcidin inhibition, ferroportin expression is increased, and iron absorption and iron availability for erythropoiesis increase. BFU-E = erythroid burst-forming units; BMP = bone morphogenic protein; CFU-E = erythroid colony-forming units; mAb = monoclonal antibodies; rhEPO = recombinant human erythropoietin; siRNA = small interfering ribonucleic acid.