

Железодефицитные синдромы в клинической практике

(современные возможности диагностики и лечения)

*Демихов Валерий Григорьевич,
д.м.н., профессор*

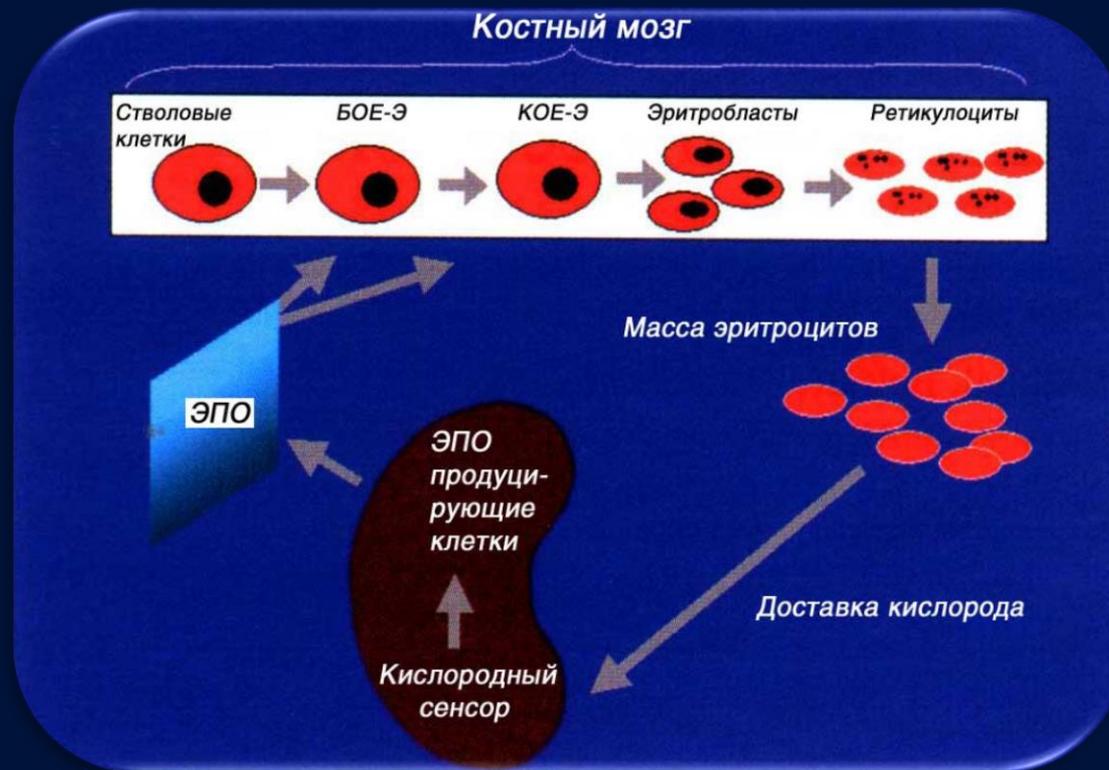
Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии

ГБОУ ВПО Рязанского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова

www.hemacenter.org

hematology@narod.ru

Современное понимание механизмов регуляции эритропоэза

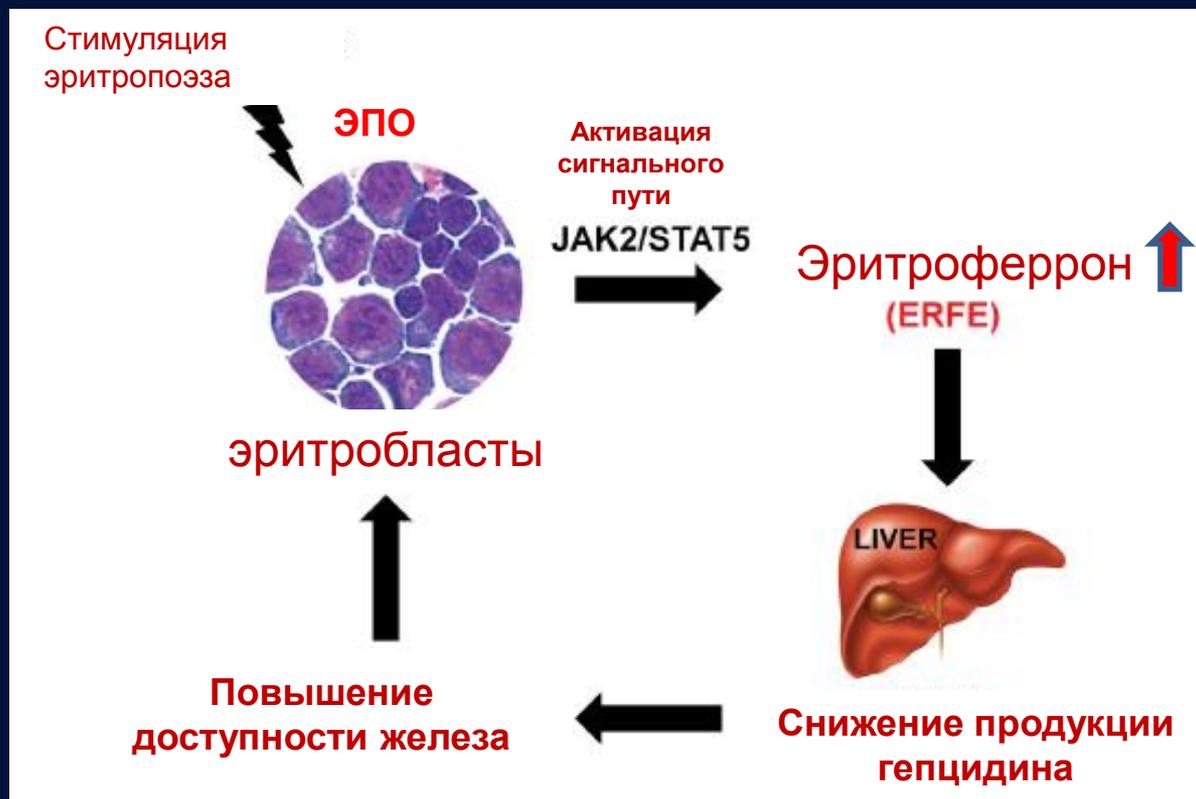


Нормальное функционирование эритрона обеспечивается

- ✓ Нормальной почечной продукцией эритропоэтина
- ✓ Функционирующим эритроидный костным мозгом
- ✓ Адекватным снабжение эритроидных предшественников субстратами (железом)

Дефект какого-либо из этих ключевых компонентов может привести к анемии

Адекватное снабжение эритроидных предшественников железом контролируется продукцией **гепцидина** в печени, которая контролируется гормоном **эритроферроном**, вырабатываемым костномозговыми эритроидными клетками под воздействием ЭПО.



ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СИНДРОМЫ

```
graph TD; A[ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СИНДРОМЫ] --> B[АБСОЛЮТНЫЙ ДЖ]; A --> C[ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДЖ]; A --> D[ДЕПОНИРОВАНИЕ ЖЕЛЕЗА]; A --> E[НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЖДС]; B --> F[ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЙ ЭРИТРОПОЭЗ]; C --> F; D --> F; E --> F; F --> G[АНЕМИЯ];
```

АБСОЛЮТНЫЙ ДЖ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДЖ

ДЕПОНИРОВАНИЕ ЖЕЛЕЗА

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЖДС

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЙ ЭРИТРОПОЭЗ

АНЕМИЯ

Состояния, ассоциированные с железодефицитным эритропоэзом

Абсолютный дефицит железа

Алиментарные причины (рост/развитие)

Занятия спортом

Беременность

Менструальные кровопотери

Хроническая кровопотеря

Донорство

Нестероидные противовоспалительные препараты

Опухоли ЖКТ

Глистные инвазии

Нарушенное всасывание железа

Целиакия

H. pylori инфекция

Аутоиммунный атрофический гастрит

Функциональный дефицит железа

ЭСА терапия

Депонирование железа

Анемия воспаления

Аутоиммунные заболевания

Инфекции

Рак

Хронические заболевания почек

Гепцидин-продуцирующие аденомы

Дефицит меди

Наследственные железодефицитные синдромы

IRIDA (железо рефрактерная ЖДА) (мутация в гене TMPRSS6)

DMT1 мутации

Гипотрансферринемия

Ферропортиновая болезнь (мутации в гене SLC 40 A1)

Ацерулоплазминемия

Наследственная сидеробластная анемия (ALAS2 мутация)

Дефицит гемоксигеназы

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СИНДРОМЫ

Абсолютный
дефицит
железа

Депонирование
железа в клетках
ММС

Кровопотеря

Воспаление

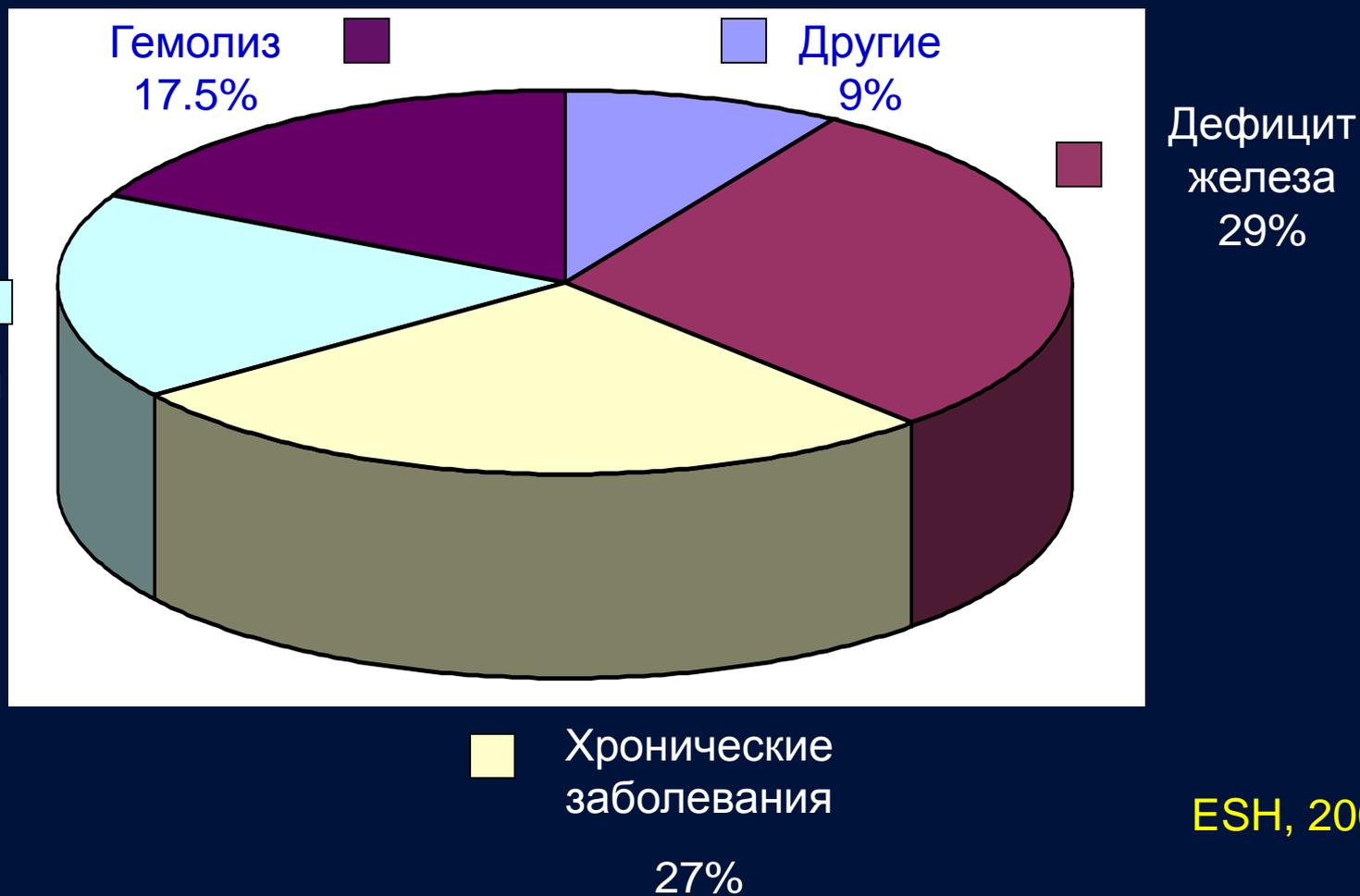
ЭПО
стимулированный
эритропоэз

Функциональный
дефицит железа

Goodnough L. T. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis// TRANSFUSION Volume 52, July 2012: 1584-1592

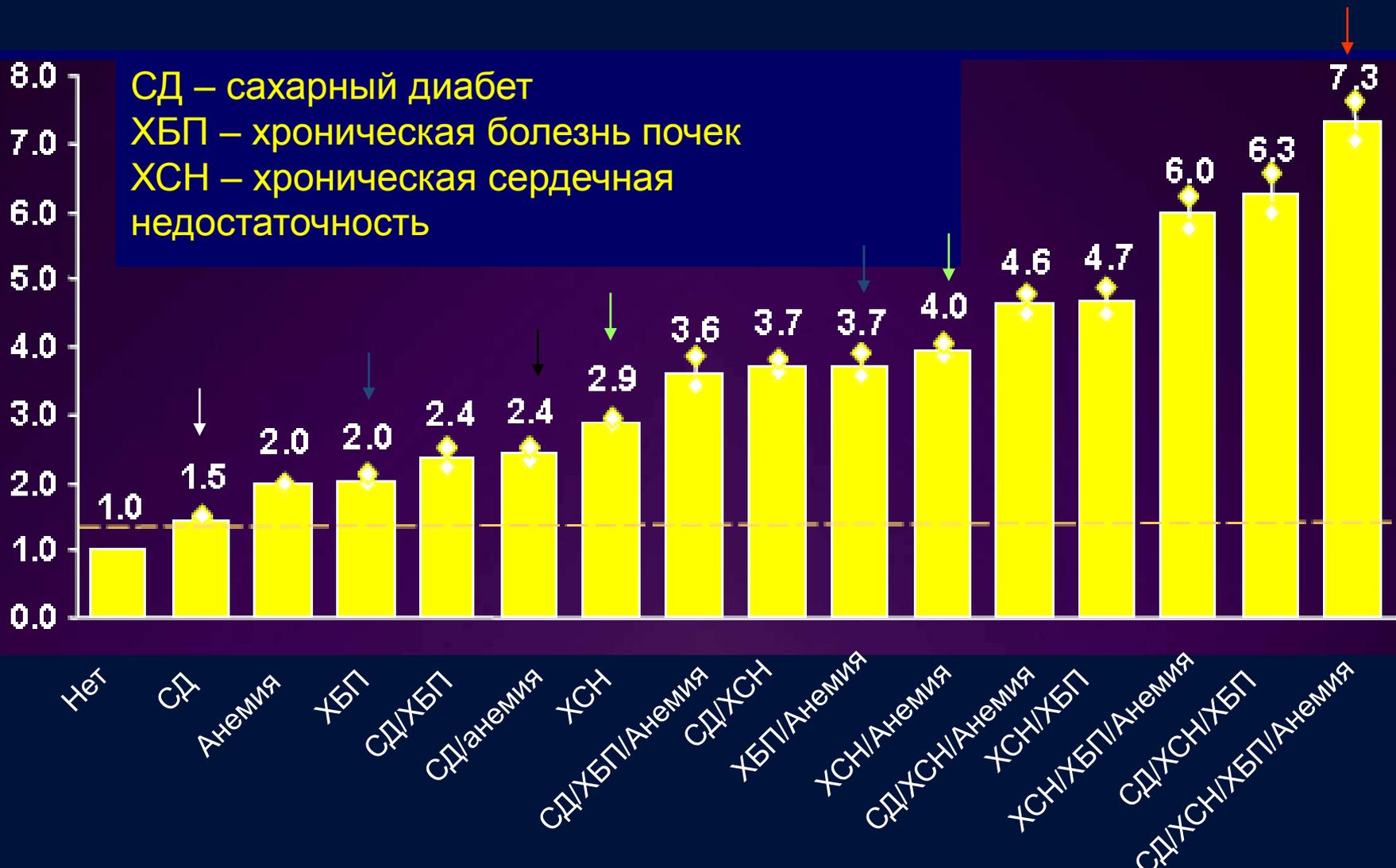
Наличие у пациента одного или комбинации из 2-3 железодефицитных синдромов приводит к развитию железодефицитного эритропоэза

Наиболее частые причины анемий в клинической практике



Анемия у пациентов с хроническими заболеваниями существенно повышает показатели летальности

ОР смерти



АБСОЛЮТНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА

АДЖ развивается вследствие значительного снижения (вплоть до полного отсутствия) запасов железа в депо и проявляется пониженным уровнем ферритина сыворотки. Выделяют три стадии ДЖ:

- ***истощение запасов железа (прелатентный ДЖ)*** - стадия повышенной абсорбции железа, с повышенной концентрацией циркулирующего трансферрина и сниженным содержанием сывороточного ферритина меньше 12 мкг/л;
- ***железодефицитный эритропоэз (латентный ДЖ)*** - характеризуется насыщением трансферрина железом менее 16%, содержанием ФС менее 12 мкг/л и повышением уровня сТФР при нормальном уровне Hb;
- ***железодефицитная анемия*** - финальная стадия ДЖ, характеризующаяся снижением уровня Hb и неэффективным эритропоэзом с повышенным уровнем эндогенного ЭПО.

“Манифестный дефицит железа” ?

Следует заметить, что термин “манифестный дефицит железа”, используемый в акушерской практике рядом авторов для характеристики третьей стадии ДЖ является весьма неудачным, подменяет принятое в мире понятие – железодефицитная анемия и вносит путаницу в сложившуюся терминологию.

Кроме этого клиническая манифестация АДЖ происходит задолго до снижения Hb у пациента и проявляется симптомами сидеропении, такими как повышенная утомляемость, слабость, недомогание, повышенное выпадение волос и другими. Поэтому термин “манифестный дефицит железа” не рекомендуется для использования в клинической практике

Наиболее частые причины развития абсолютного дефицита железа

Фактор развития ДЖ	Причины
Алиментарный дефицит железа:	<ul style="list-style-type: none">- недостаточное питание- анорексии различного происхождения- вегетарианство
Повышенная потребность в железе:	<ul style="list-style-type: none">- беременность- интенсивный рост в раннем и подростковом возрасте- занятия спортом
Хронические или острые кровопотери:	<ul style="list-style-type: none">- кровотечения из органов женской репродуктивной системы (обильные менструации, опухоли)- кровотечения из желудочно-кишечного тракта (дивертикулез и полипоз кишечника, трещина прямой кишки, эрозивный и язвенный процесс, хронические воспалительные заболевания, опухоли)- рецидивирующие носовые кровотечения- донорство- длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов- вскармливание коровьим молоком (у детей раннего возраста)- глистные инвазии- травмы, хирургические вмешательства
Нарушение всасывания железа:	<ul style="list-style-type: none">- целиакия- <i>Helicobacter pylori</i> - инфекция- аутоиммунный атрофический гастрит

Лечение абсолютного ДЖ

направлено на восстановление нормального уровня Hb (при ЖДА) и на восполнение запасов железа в депо. Пациенты с абсолютным ДЖ хорошо отвечают на лечение пероральными препаратами железа, но в некоторых клинических ситуациях, таких как ЖДА у беременных, воспалительных заболеваниях кишечника, гинекологических заболеваниях у женщин и др. случаях могут потребоваться препараты железа для внутривенного введения.

Функциональный дефицит железа

В 1982 году в публикации Finch SA и Huebers H. впервые появилось описание “относительного дефицита железа”. Авторы определили его как состояние “когда повышенные потребности эритрона в железе превосходят доступные возможности в снабжении железом”. В дальнейшем этот синдром стал известен как ФДЖ.

Абсолютный ДЖ

Функциональный
ДЖ

НОРМА



Ферритин

N



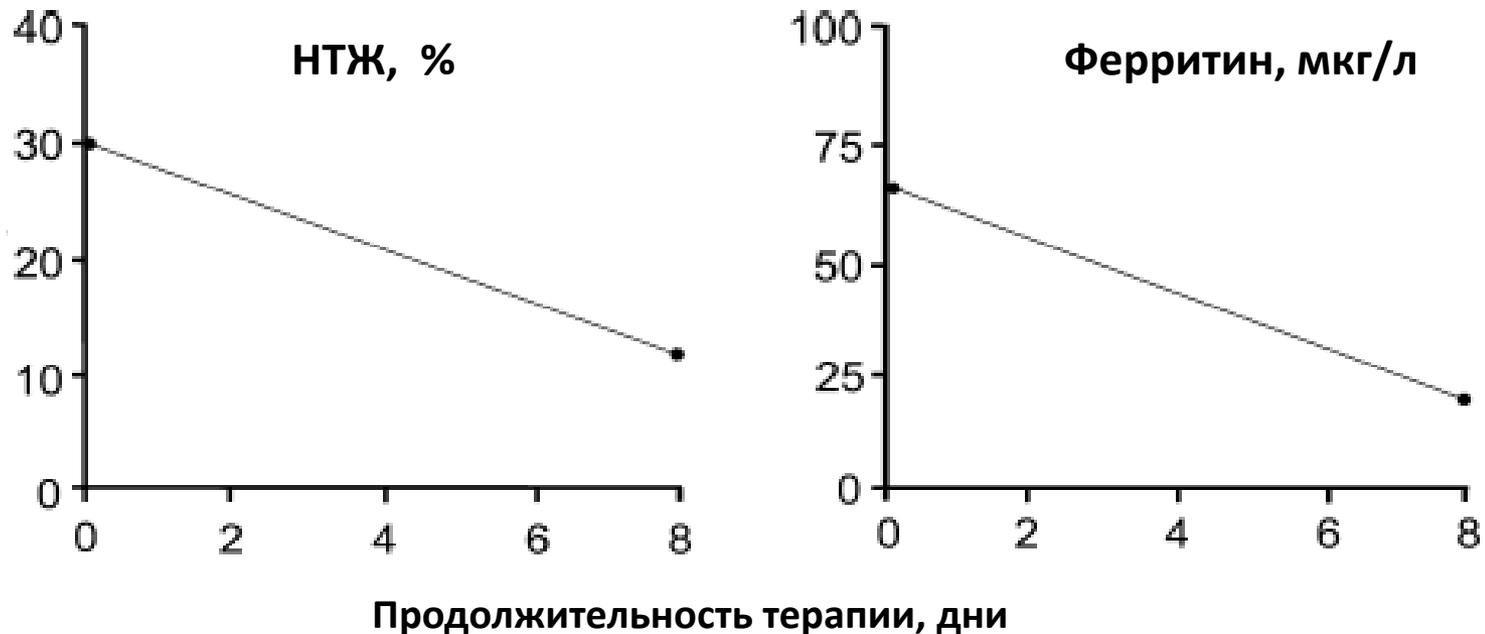
НОРМА



НТЖ

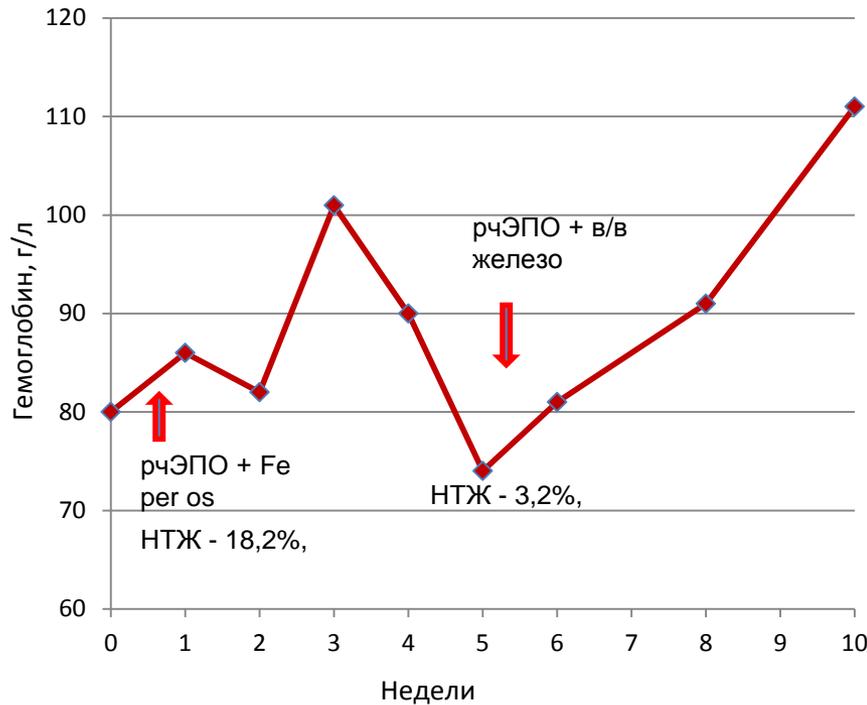


Влияние рчЭПО терапии на развитие ФДЖ



Развитие ФДЖ можно проследить у пациентов или здоровых добровольцев, получающих рчЭПО терапию без применения препаратов железа. В результате многократного увеличения эритропоэтической активности КМ, стимулированного рекомбинантным ЭПО, потребности ЭКП в железе значительно возрастают, что приводит к снижению показателя насыщения трансферрина железом, ферритина сыворотки и развитию ФДЖ

Клинический пример развития функционального ДЖ на фоне рчЭПО терапии



Пациент Ш., 1996 г.р.

Диагноз: Фиброзно-кавернозный туберкулез легких. ВИЧ-инфекция. Анемия хронических болезней.

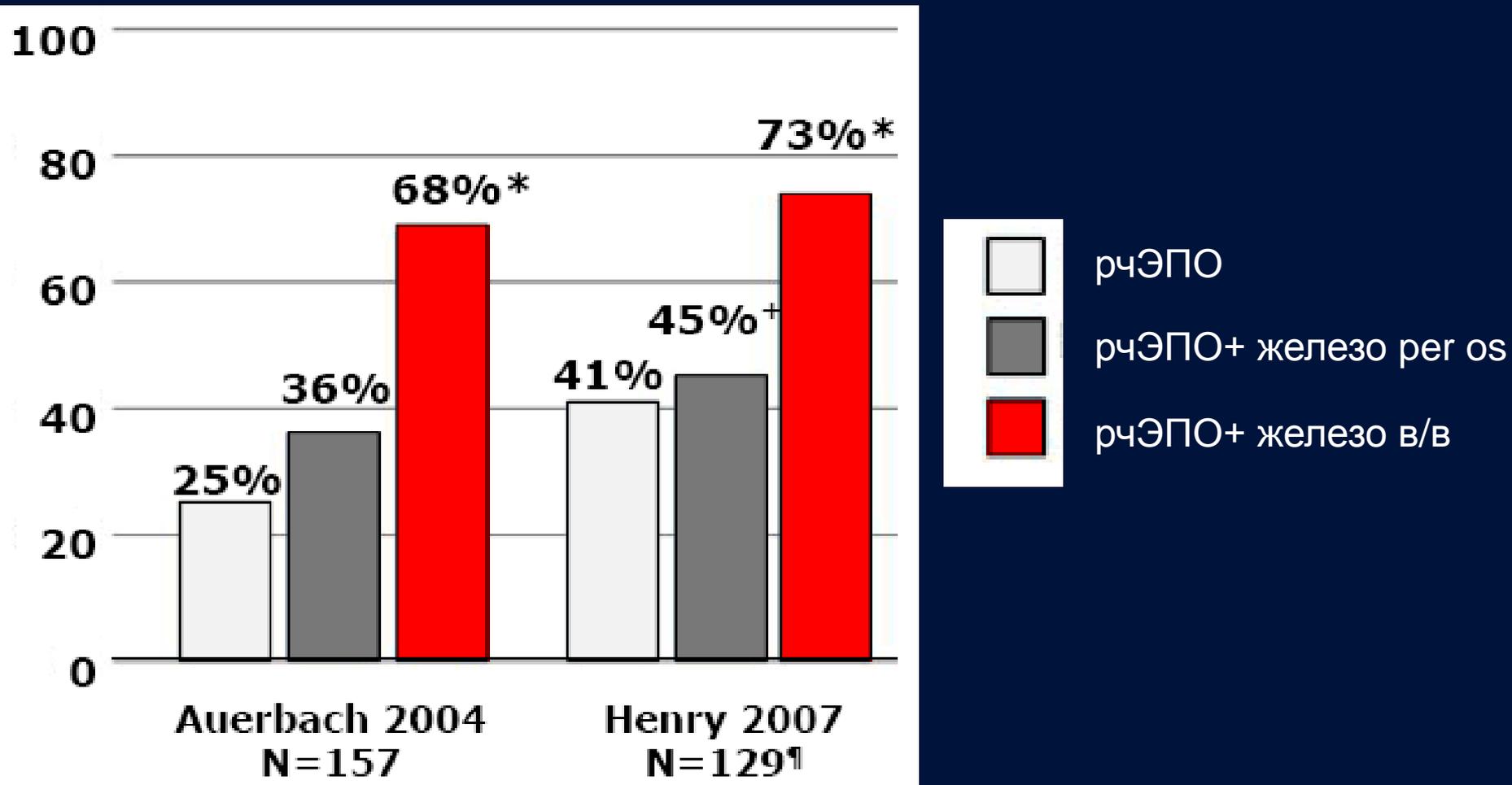
До лечения Нв - 80 г/л, ФС - 323 нг/мл, НТЖ - 18,2%

ЖДА + воспаление
Функциональный ДЖ

Внутривенная
ферротерапия

Пероральное
железо+ рчЭПО

Внутривенная
ферротерапия
+ рчЭПО



При ФДЖ внутривенное железо и рчЭПО более эффективны по сравнению с используемыми в клинической практике рутинно пероральными препаратами железа и рчЭПО.

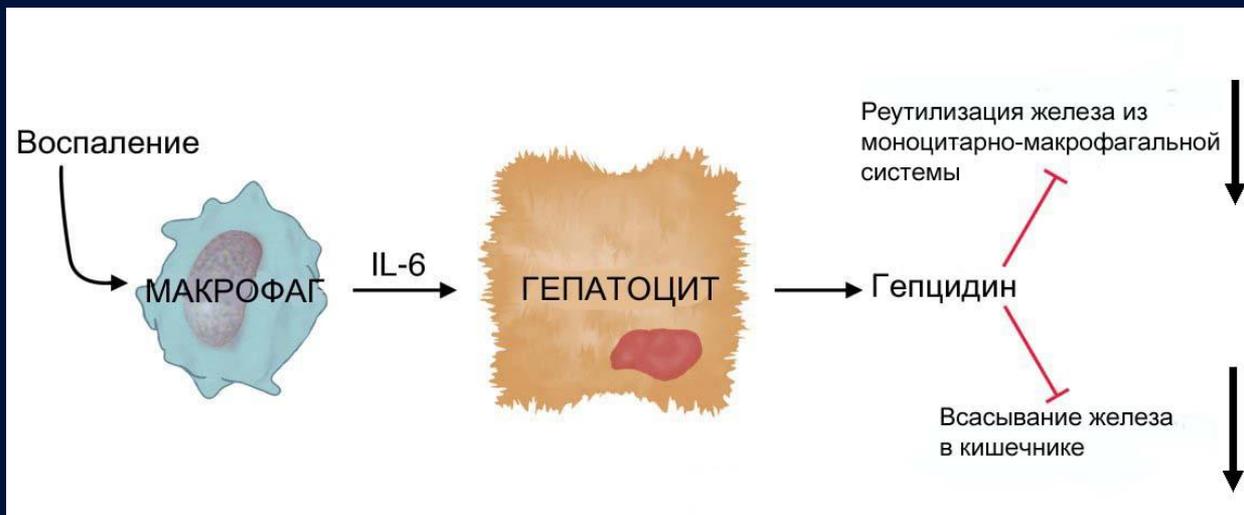
Дефицит железа вследствие воспаления (депонирование железа в макрофагах)

Этот железодефицитный синдром развивается при воспалительных, инфекционных, онкологических состояниях и связан с повышенной продукцией гепцидина.

Гепцидин –
небольшой пептид, секретируемый, главным образом, гепатоцитами, главный регулятор обмена железа.

Дефицит железа вследствие воспаления (депонирование железа в макрофагах)

Роль гепцидина в регуляции гомеостаза железа

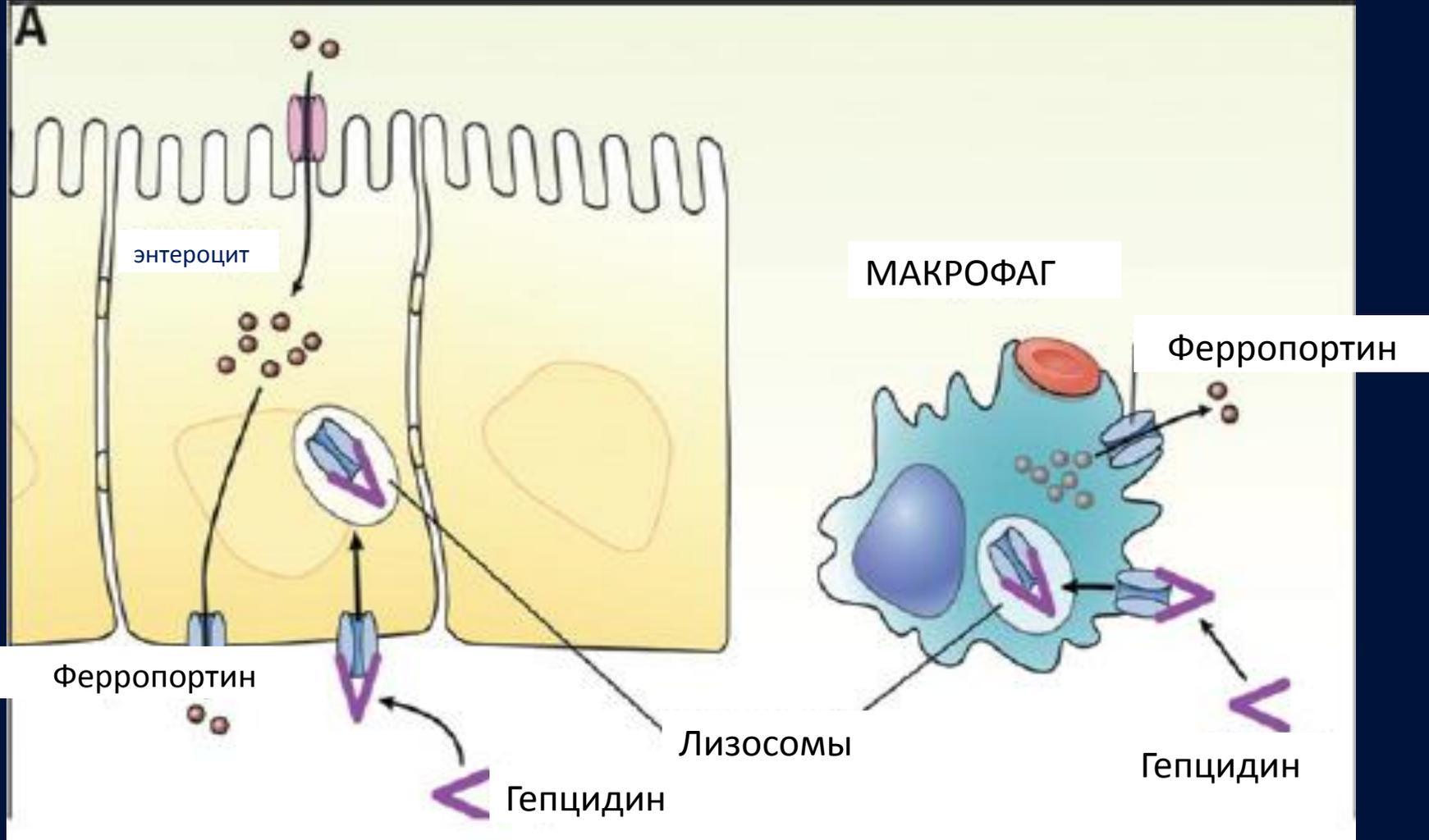


Воспаление приводит к стимуляции продукции интерлейкина-6 (IL-6) макрофагами. IL-6 воздействует на гепатоциты и индуцирует продукцию гепцидина. Гепцидин тормозит всасывание железа в кишечнике и препятствует реутилизации железа из клеток моноцитарно-макрофагальной системы.

Повышение продукции гепцидина приводит к гипоферремии, железодефицитному эритропоэзу и в настоящее время считается одним из ключевых факторов развития анемии воспаления.

ДЕПОНИРОВАНИЕ ЖЕЛЕЗА

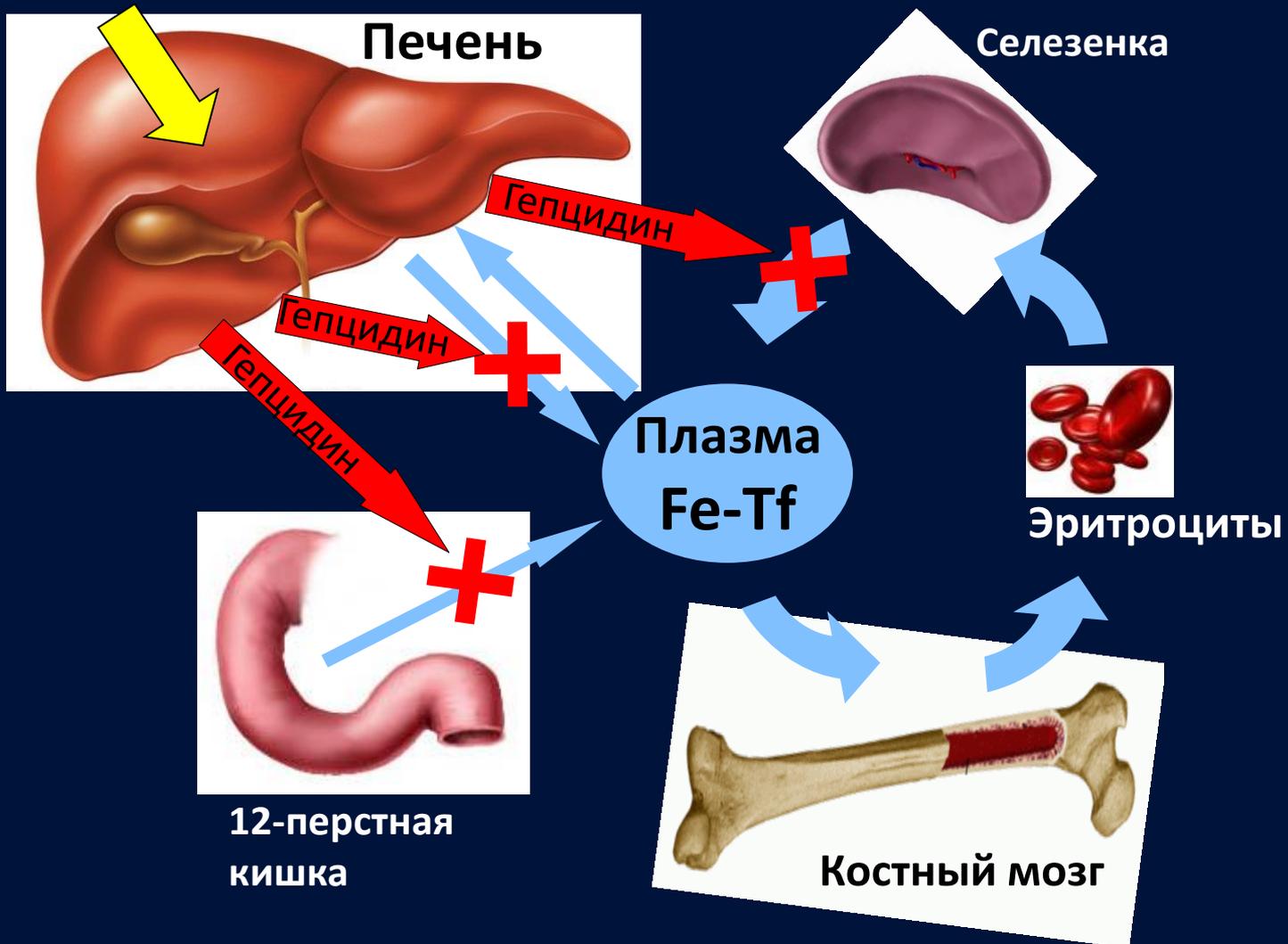
(механизм действия гепцидина)

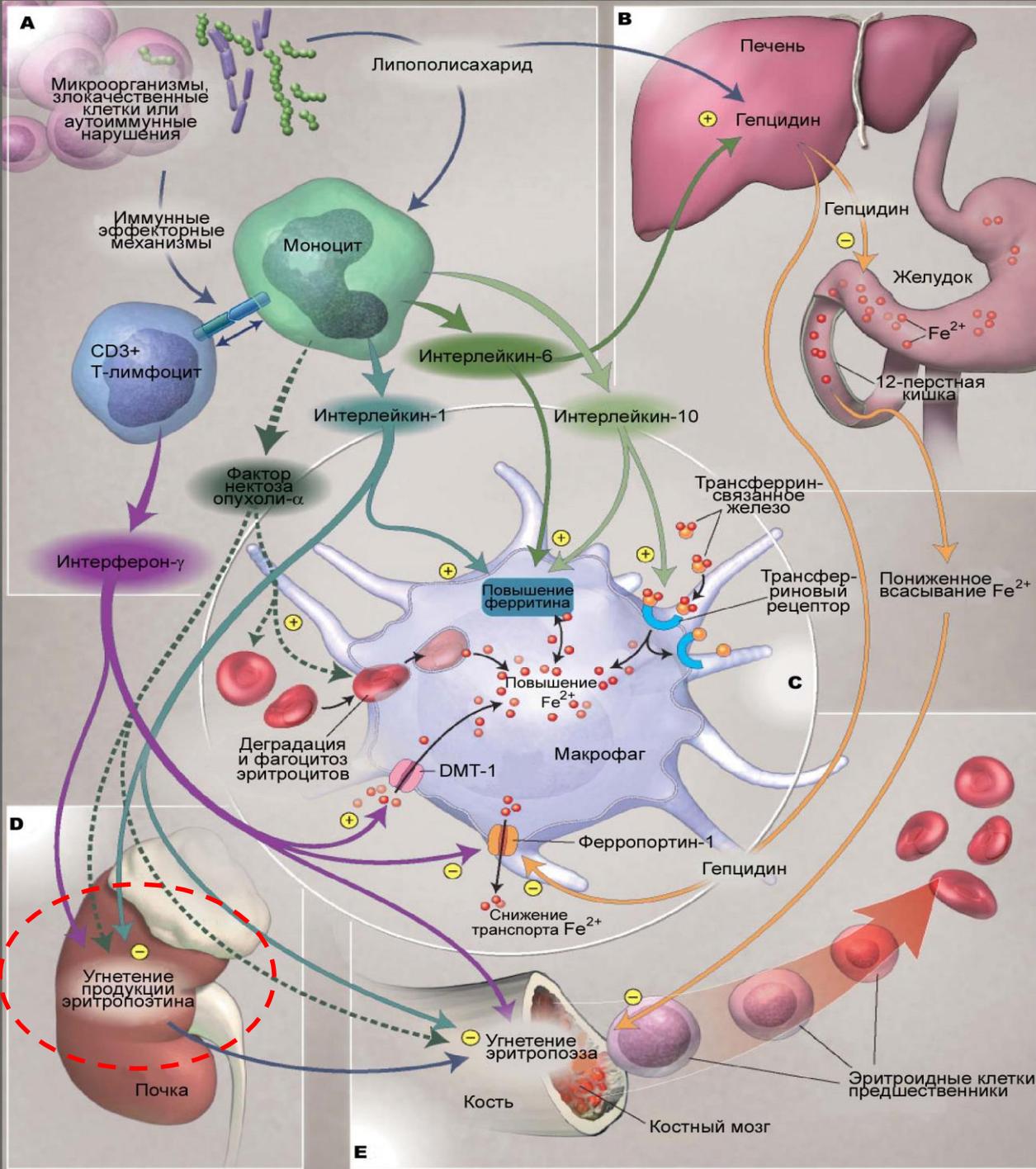


Гепцидин снижает функциональную активность ферропортина, связываясь с ним и вызывая его деградацию. В энтероците воздействие гепцидина приводит к уменьшению транспорта железа через базолатеральную мембрану и снижению всасывания железа. В макрофагах и гепатоцитах гепцидин приводит к снижению экспорта железа из клетки и, следовательно, к повышению внутриклеточной концентрации железа.

Анемия воспаления

Воспаление





Основные патофизиологические механизмы развития анемии воспаления

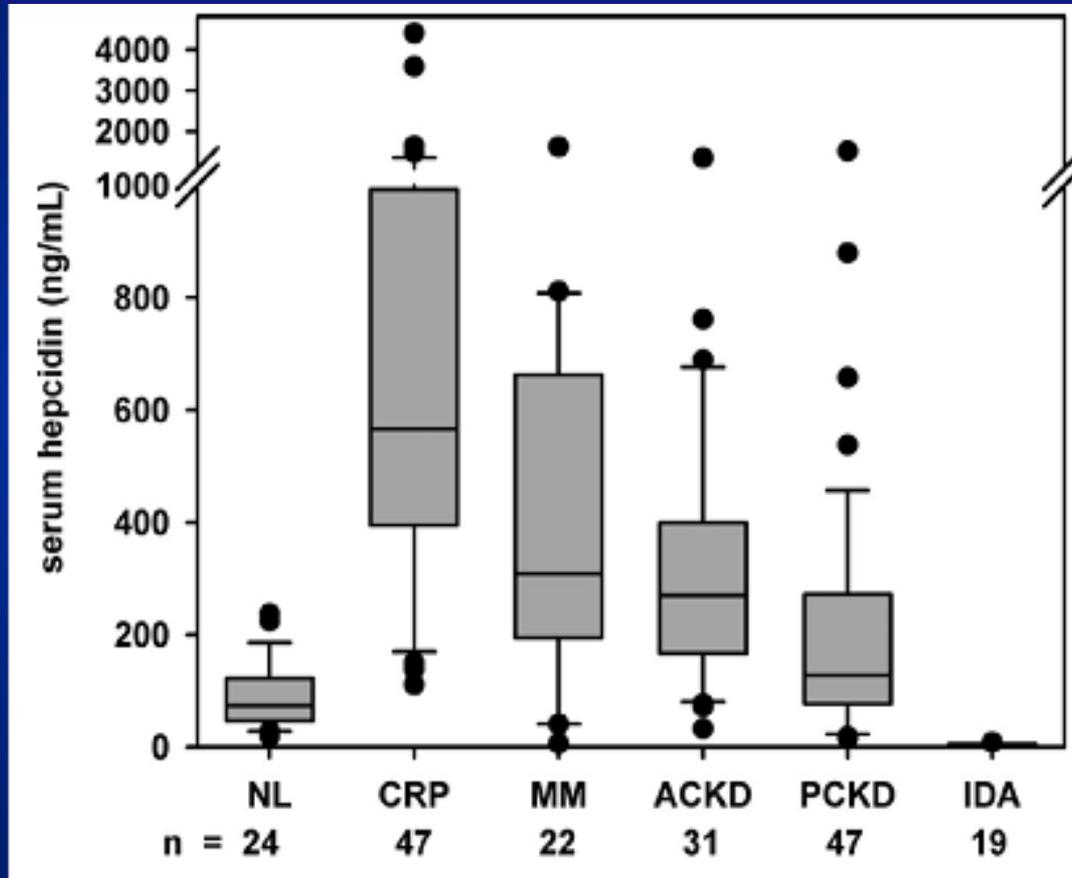
ЭСА + внутривенные препараты железа – терапия выбора при анемии воспаления

Учитывая нарушенное всасывание железа в кишечнике и депонирование железа в клетках ММС у пациентов с анемией воспаления, а также угнетение эритропоэза, обусловленное неадекватно низкой продукцией ЭПО наиболее эффективным способом терапии является

комбинированное использование

рчЭПО и внутривенных препаратов железа.

Уровни сывороточного гепцидина при различных заболеваниях



NL, normal; CRP, C-reactive protein (Inflammation); MM, multiple myeloma; ACKD & PCKD, adult & paediatric CKD (not dialyzed); IDA, ID anaemia

Концентрация гепцидина – весьма важный лабораторный маркер, в частности, позволяющий прогнозировать ответ на пероральную ферротерапию у пациентов с ЖДА.

При уровне гепцидина >20 мкг/л неэффективность пероральной ферротерапии можно ожидать с вероятностью 81,6% !

Bregman, D. et al. Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia. Am J Hematol 2013 Feb;88(2):97-101.

Наследственные железодефицитные синдромы

Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) –
железорефрактерная железодефицитная
анемия

Аутосомно-рецессивный наследственный
железодефицитный синдром (мутация в гене
TMPRSS6), связанный с гиперпродукцией гепцидина.
Проявляется анемией, резистентной к пероральной
ферротерапии. Слабо эффективны внутривенные
препараты железа и возможно антагонисты гепцидина.

- Hb снижен
- СЖ понижено
- ФС повышен
- НТЖ низкий
- Гепцидин высокий
- Пероральное железо неэффективно
- Внутривенное железо слабо эффективно

АНТАГОНИСТЫ ГЕПЦИДИНА

Первый антагонист гепцидина - (NOX-H94) является L-олигорибонуклеотидом высокоаффинным к человеческому гепцидину. Он полностью устранял гипоферремию, вызванную IL-6 у обезьян. NOX-H94 восстанавливал уровень Hb при IL-6 индуцированной анемии. Предполагается, что данный антагонист гепцидина защищает ферропортин от гепцидин-индуцированной деградации. Новая молекула может быть использована в качестве терапевтической опции при анемии воспаления.

F. Schwoebel, L. T. van Eijk, D. Zboralski, et al.

*The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys// **Blood 2013; 121(12): 2311-2315***

Основные маркеры нарушений обмена железа, рекомендуемые для использования в клинической практике

- Ферритин сыворотки (ФС)
- Насыщение трансферрина железом (НТЖ)
- Гепцидин
- Сывороточный ЭПО
- Сывороточный трансферриновый рецептор (сТФР) (сТФР/log ФС)
- Эритроцитарные индексы (HYP0, CHr, RET-He)

У пациентов с хроническими заболеваниями ферритин сыворотки (ФС) – плохой маркер дефицита железа и ЖДА

Подгруппы	Дефицит железа	Анемия
	НТЖ < 20% n (%)	НТЖ < 20% + Hb < 12 g/dL, n (%)
Всего 1310 пациентов В возрасте от 8 до 105 лет	613 (47%[‡])	323 (25%[‡])
Ferritin, ng/L		
<30	124 (9%)	72 (5%)
30–100	168 (13%)	75 (6%)
100–800	276 (21%)	146 (11%)
≥800	45 (3%)	30 (2%)

Уровни некоторых лабораторных показателей при ЖДА и АХБ

Лабораторные показатели	АХБ	ЖДА	АХБ+ЖДА
Нв	↓	↓	↓
Железо сыворотки	↓	↓	↓
ОЖСС	↓ или N	↑	↓
НТЖ	N	↓	↓ или N
Ферритин сыворотки (ФС)	N или ↑	↓	↓ или N
сТФР	N	↑	N или ↑
сТФР / log ФС	↓ (< 1,6)	↑ (>1,6)	↑ (> 1,6)
Гепцидин *	↑	↓	вариабельный

* - Уровень гепцидина позволяет прогнозировать ответ на ферротерапию

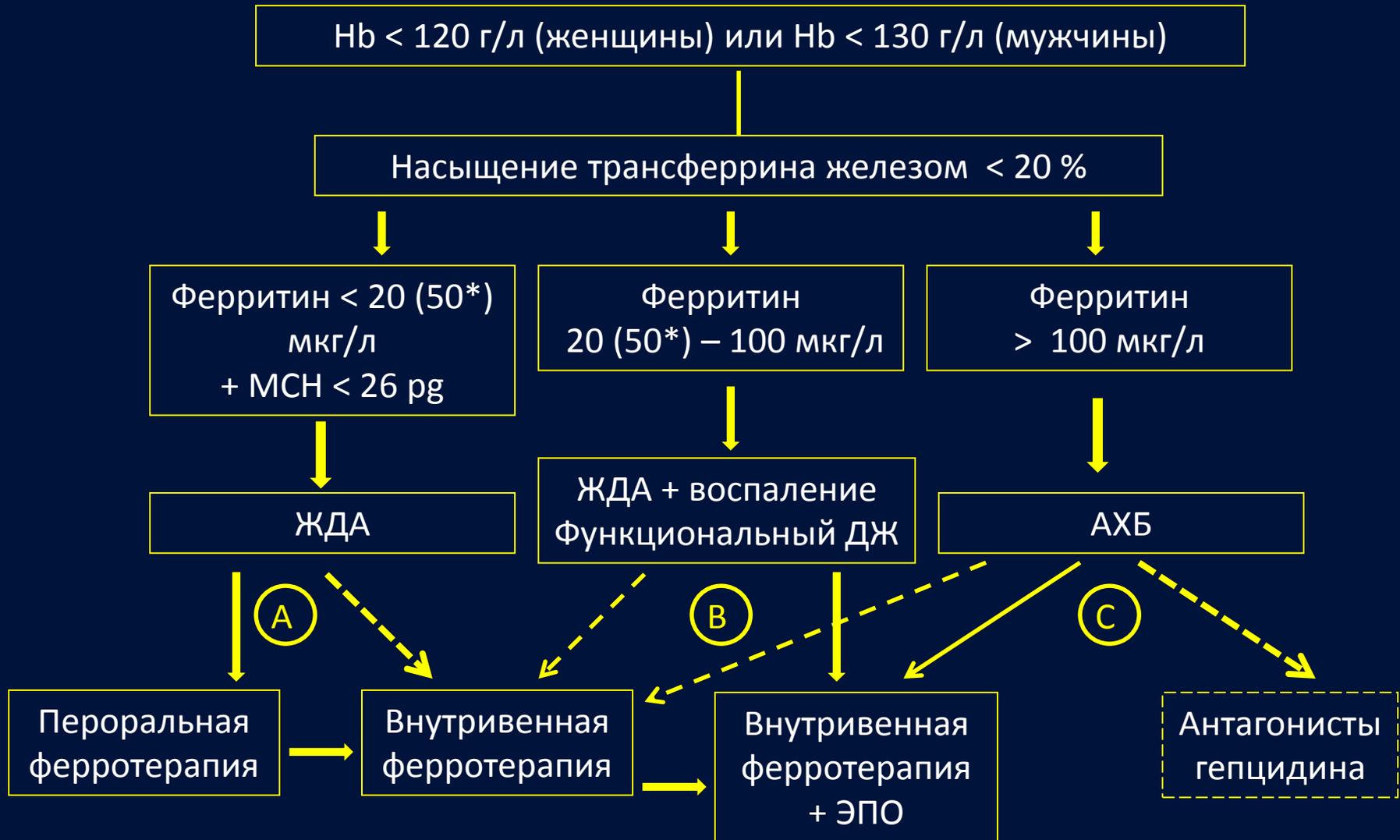
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СИНДРОМОВ

ЖД синдромы	ферритин	НТЖ	гепцидин
Абсолютный ДЖ	↓	↓	↓
Функциональный ДЖ	N	↓	чаще ↓
Депонирование железа	↑	↓	↑

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОПЦИИ ПРИ АНЕМИЯХ



Упрощенный лечебно-диагностический алгоритм при анемиях



* - при повышенном уровне СРБ (ЕНА, 2009)

Новые молекулы – кандидаты в список терапевтических опций при анемиях

ЭРИТРОФЕРОН

IRP 1 (железорегуляторный пептид 1)

Аконитаза (металлофермент, катализирующий образование изоцитрата из цитрата в цикле трикарбоновых кислот)

GDF 11

Act RIIA

Железодефицитные синдромы в клинической практике

(современные возможности диагностики и лечения)

*Демихов Валерий Григорьевич,
д.м.н., профессор*

Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии

ГБОУ ВПО Рязанского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова

www.hemacenter.org

hematology@narod.ru

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациентка П., 37 лет

Направлена к гематологу с диагнозом: Анемия

При обследовании:

НЬ - 74 – г/л, ФС – 5,0 мкг/л, ЖС – 4,6 мкмоль/л, НТЖ – 10%, МСV – 56,7 fl, ЭПО – 89,7 МЕ/л.

Диагноз: Железодефицитная анемия, средней тяжести.

Рекомендовано:

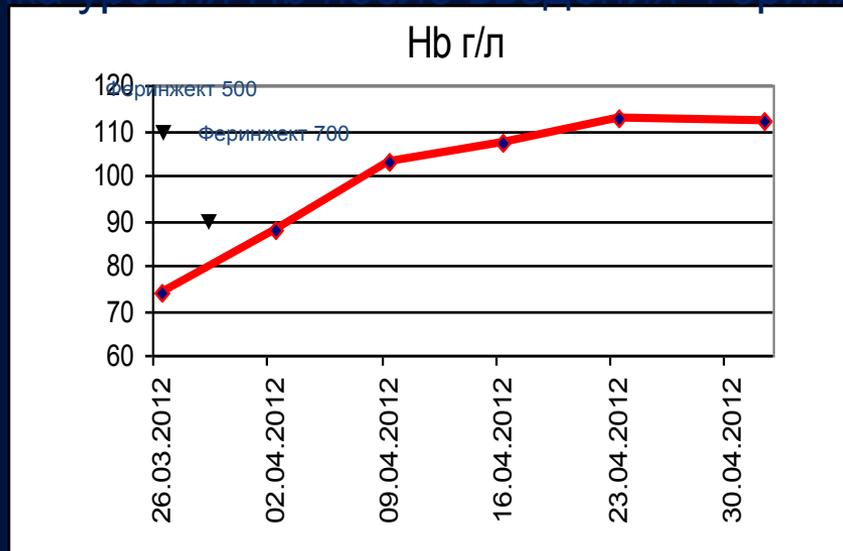
ФЕРИНЖЕКТ

$64 \times (12,0 - 7,4) \times 2,4 + 500 = 1206,56 \sim 1200$ мг в/в
капельно (1 введение – 500 мг + 2 введение 700 мг) в 100
мл физ. раствора.

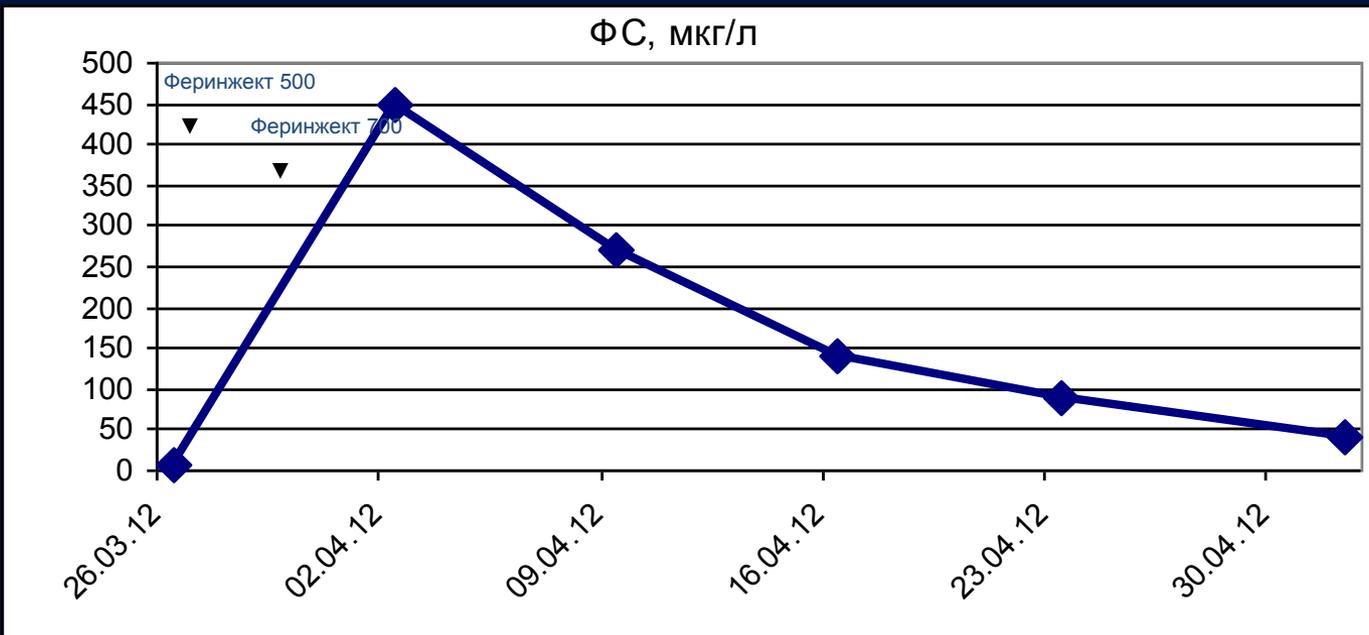
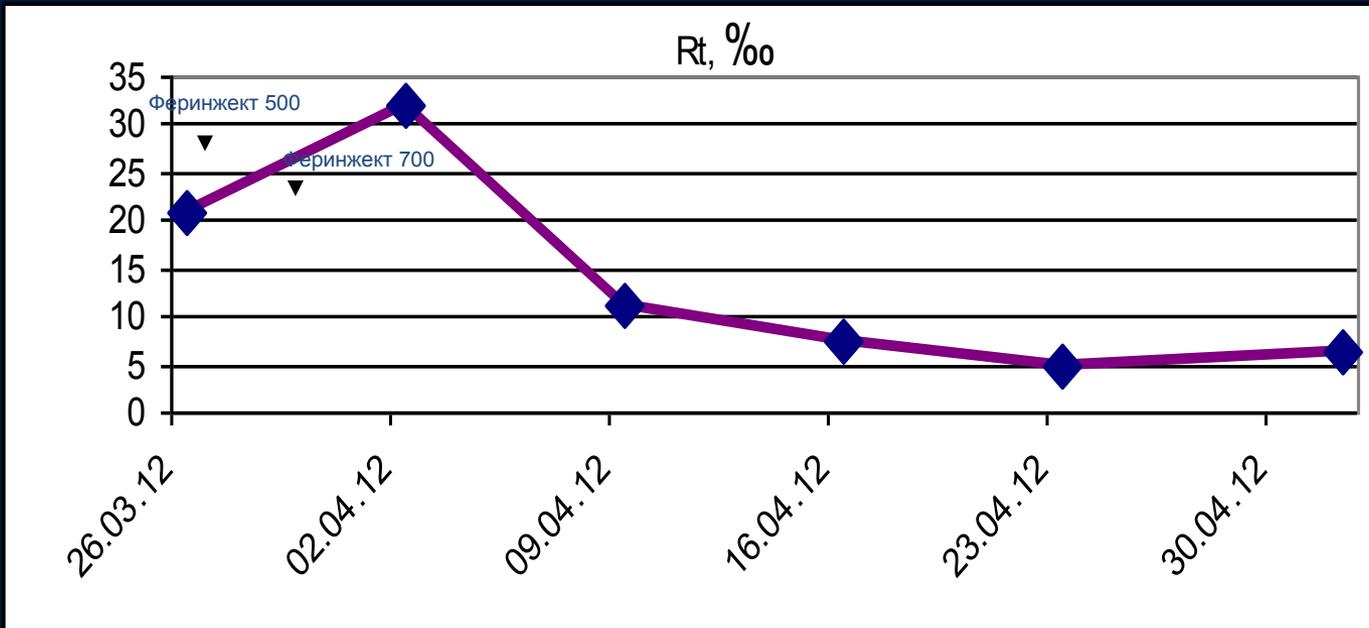
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Дата	Hb г/л	ФС мкг/л	Rt ‰
26.03	74	5,3	21
02.04	88	447,0	32
09.04	103	270,0	11
16.04	107	142,0	7,6
23.04	113	88,8	5,0
02.05	112	39,4	6,4
23.05	120	-	7,0

Динамика уровня Hb после введения Феринжекта



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1



Для повышения Hb на 39 г/л (с 74 г/л до 113 г/л) потребовалось всего два в/в введения препарата

ФЕРИНЖЕКТ – 1200 мг

Для получения такого же эффекта при использовании пероральных препаратов железа потребовалось бы

сульфата железа – 12000 мг

Внутривенная ферротерапия ЖДА беременных препаратом Феринжент (железа карбоксимальтозат)

Показания к в/в ферротерапии терапии АБ:

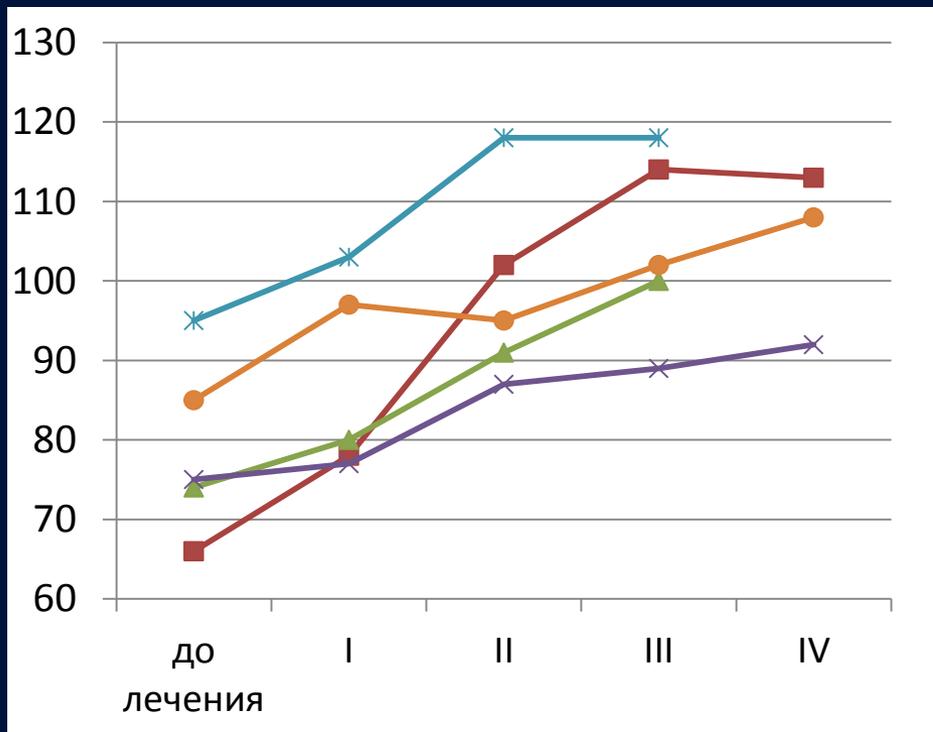
- II или III триместры беременности
- Абсолютный ДЖ (ФС < 20 мкг/л, НТЖ < 16%)

ЖДА

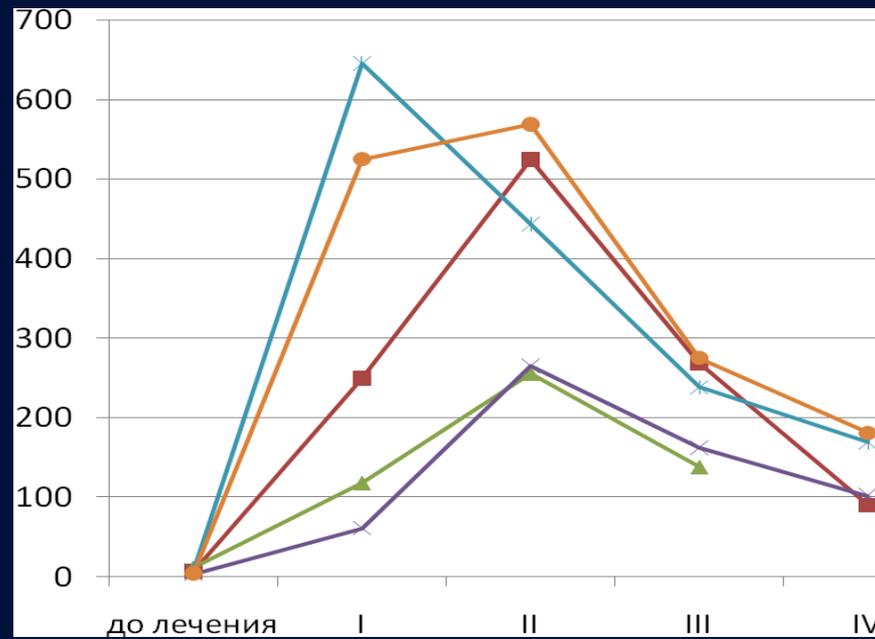


Пероральная ферротерапия

Внутривенная ферротерапия (ФЕРИНЖЕКТ)

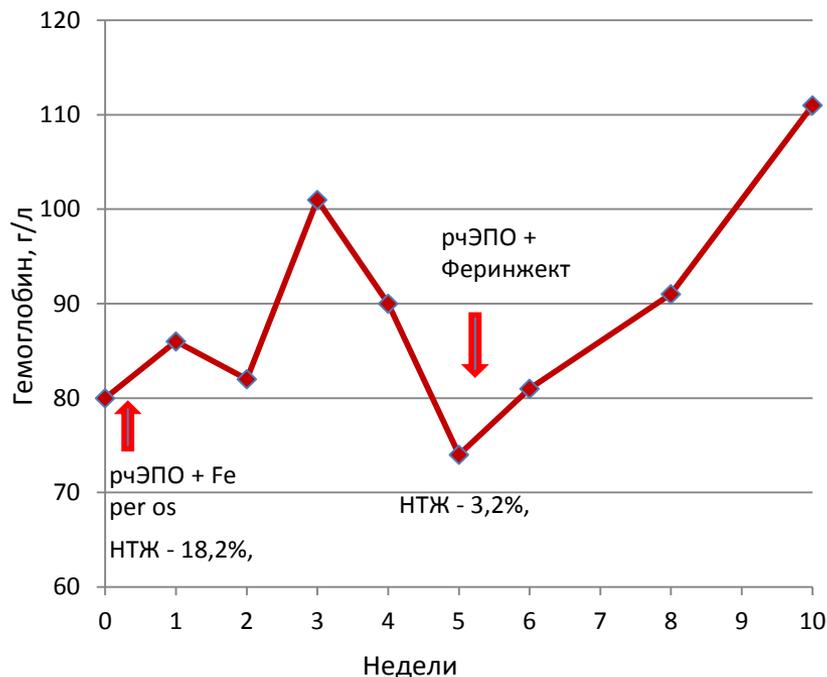


Нв, г/л



ФС, мкг/л

Комбинированная терапия: ЭСА (рчЭПО) + Феринжект

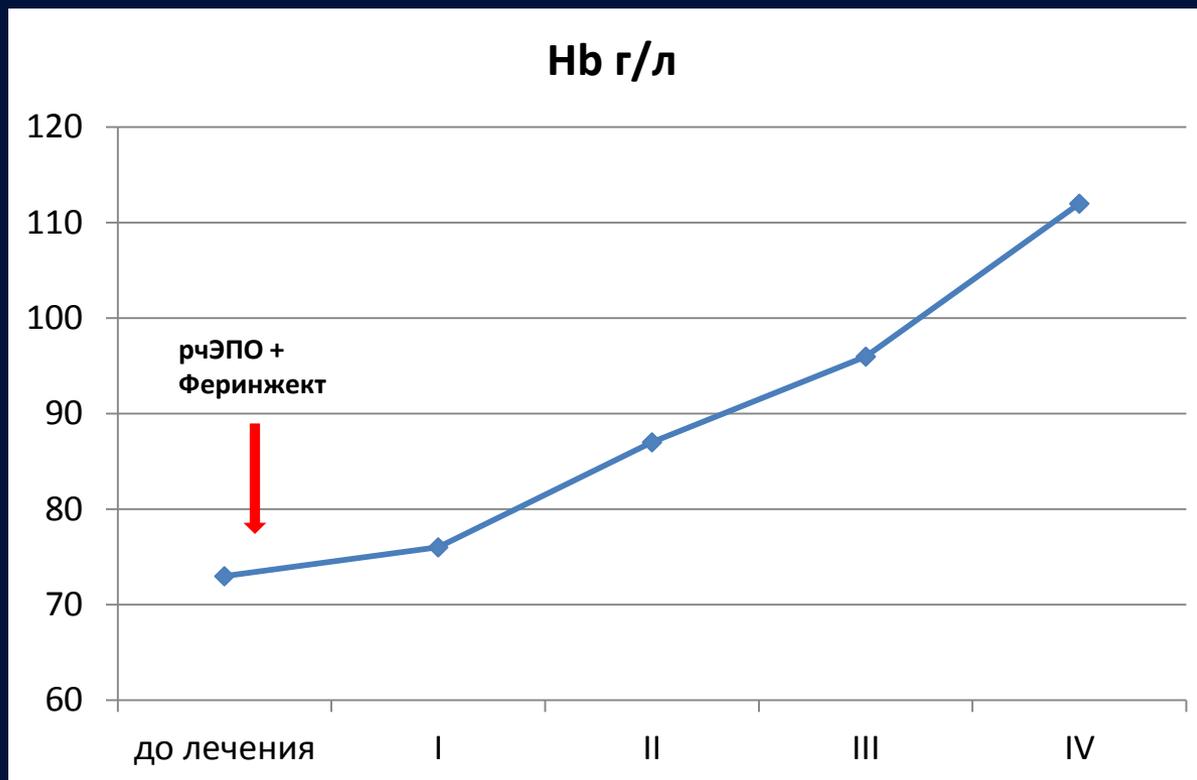


Пациент Ш., 1978 г.р.

Диагноз: Фиброзно-кавернозный туберкулез легких. ВИЧ-инфекция. Анемия хронических болезней.

До лечения Нв 80 г/л, ФС - 323 нг/мл, НТЖ - 18,2%,

Комбинированная терапия (ЭСА (рчЭПО) + Феринжент) при АХБ у беременной, резистентной к пероральной ферротерапии



Беременная Б., 26 лет. Диагноз: Беременность I, 24 нед. ВИЧ-инфекция. В течение 4-х недель получала сорбифер – без эффекта. При обследовании: Hb – 72 г/л, ФС – 128 г/л, НТЖ – 37%. Диагноз: АХБ. Лечение – рчЭПО 6000 МЕ п/к через день + Феринжент.

За последние 10-15 лет произошли значительные события в области медицинской науки. Этот период образно называют “золотым веком” в биологии железа. Сегодня понимание дефицита железа уже не ассоциируется только с абсолютным дефицитом железа и ЖДА.

Уже можно говорить о том, что за это время сделаны важные открытия, которые значительно улучшили наше понимание патогенеза железодефицитных состояний, механизмов развития анемии воспаления. Были открыты ряд наследственных железодефицитных синдромов и новое поколение препаратов для внутривенной ферротерапии.

Сегодня мы гораздо лучше стали понимать: 1) почему предпринятые ВОЗ меры по профилактике ДЖ у беременных в развивающихся странах не увенчались успехом; 2) в чем причины резистентности к ферротерапии у пациентов с железодефицитными синдромами.

В настоящее время, основываясь на данных лабораторного исследования, мы с большой вероятностью можем предсказать эффективность пероральной ферротерапии у конкретного пациента и тем самым избавить его от длительного приема препаратов железа и связанных с ними побочных явлений.

Этим и другим вопросам и будет посвящена сегодняшняя лекция.