

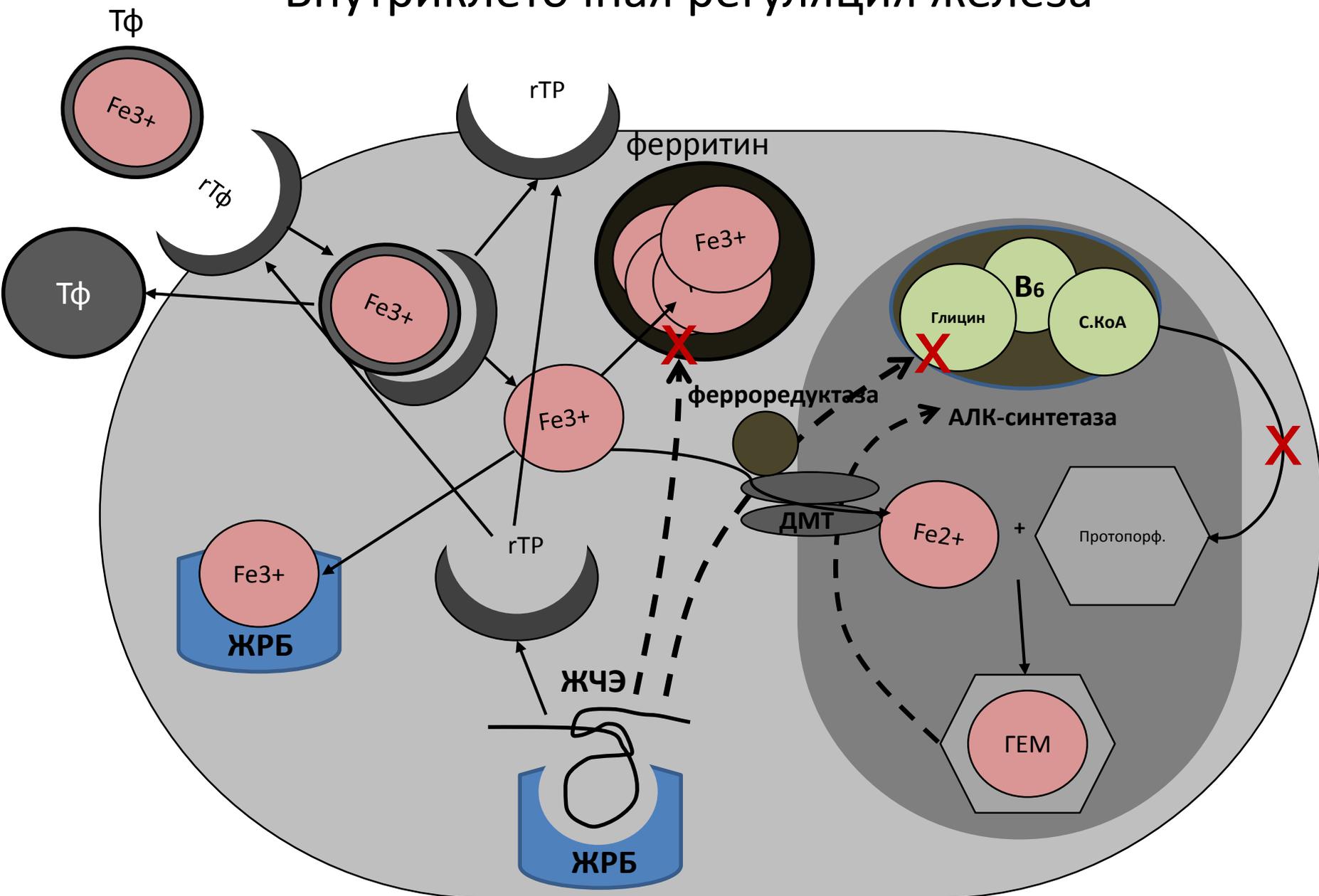
Особенности обмена железа у больных с анемиями – актуальные аспекты

Стуклов Николай Игоревич

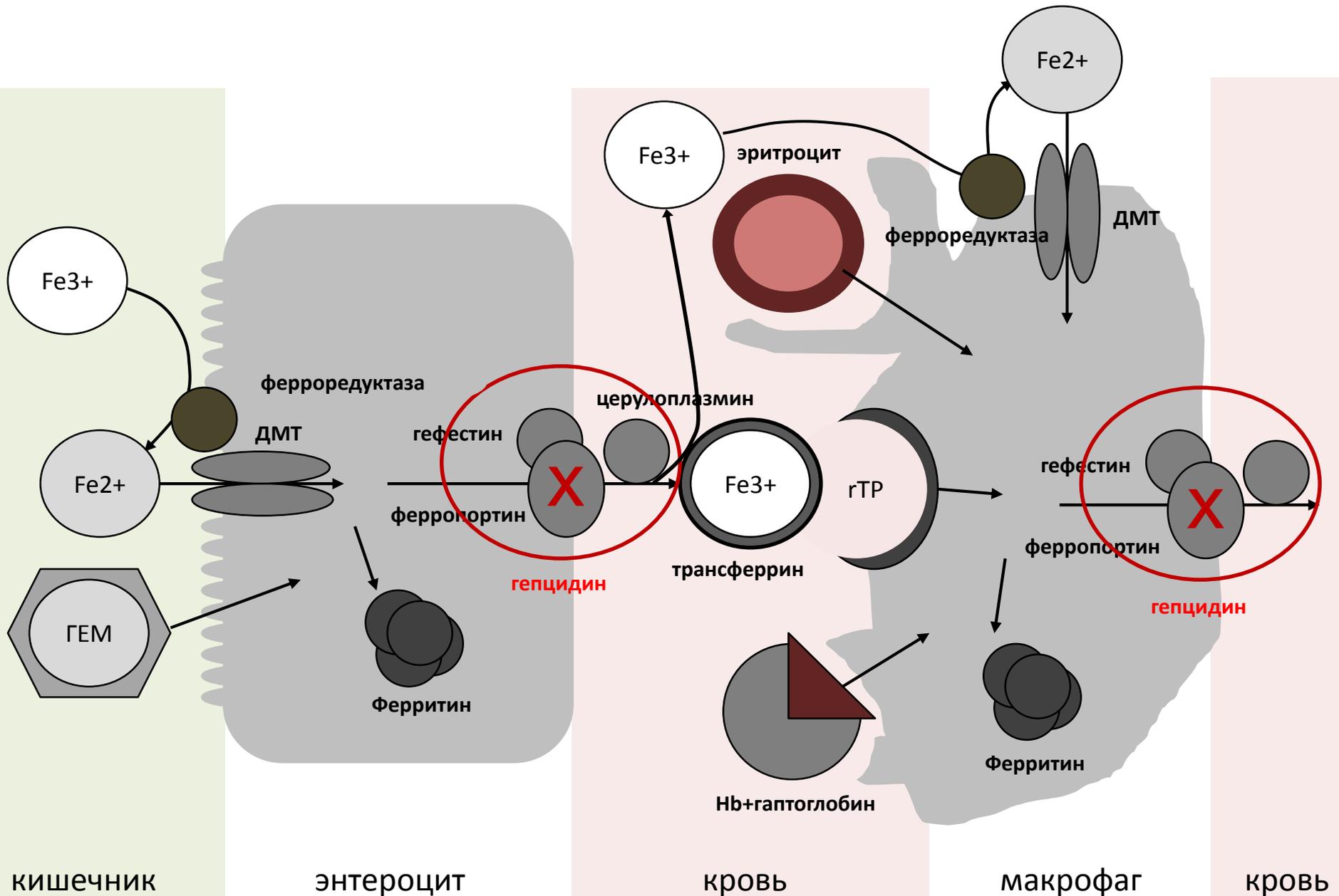
д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии РУДН,
руководитель курса гематологии

руководитель клинических баз кафедры в 52 ГКБ, МКНЦ ДЗ г. Москвы, ФМИЦ им. Герцена

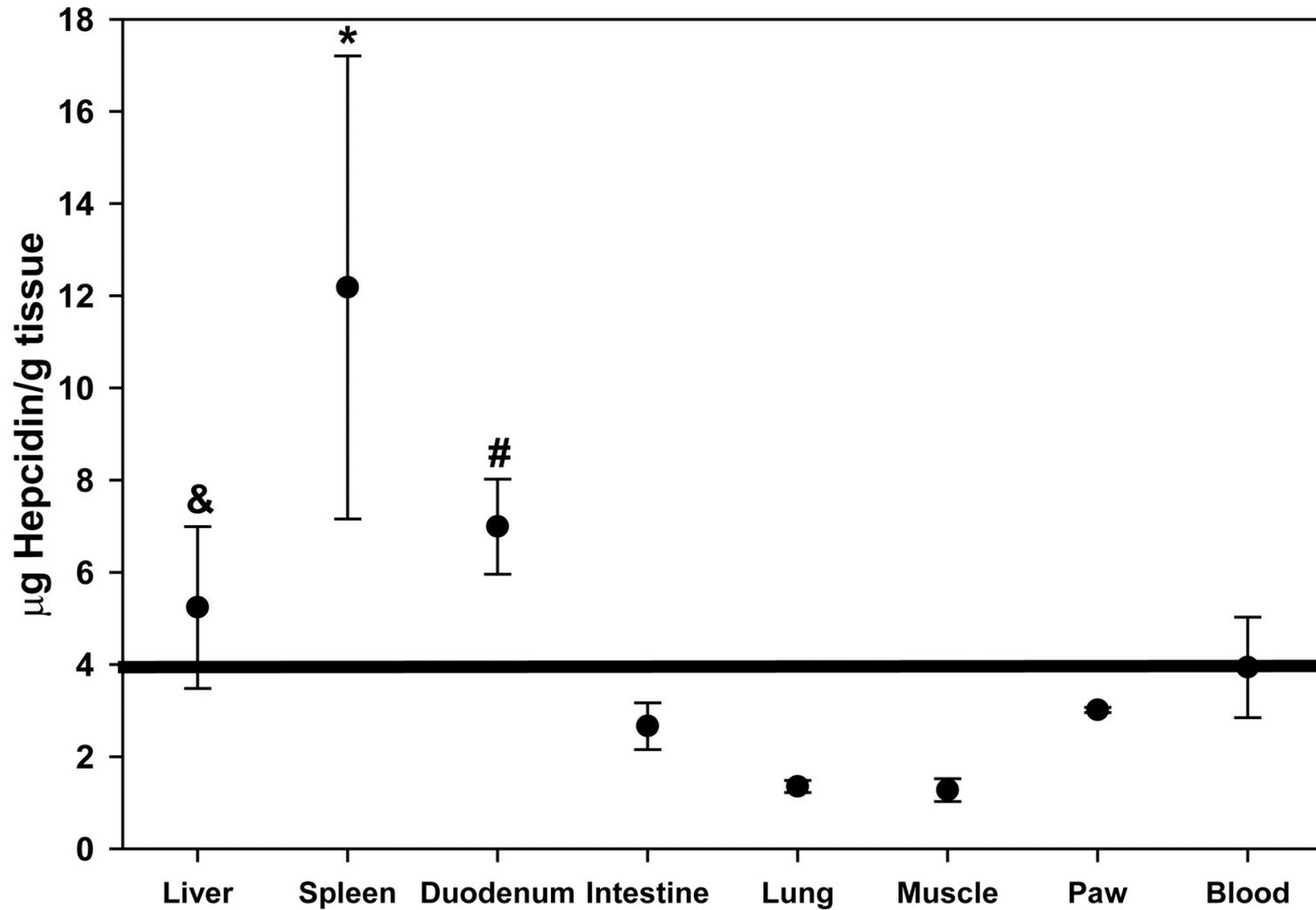
Внутриклеточная регуляция железа



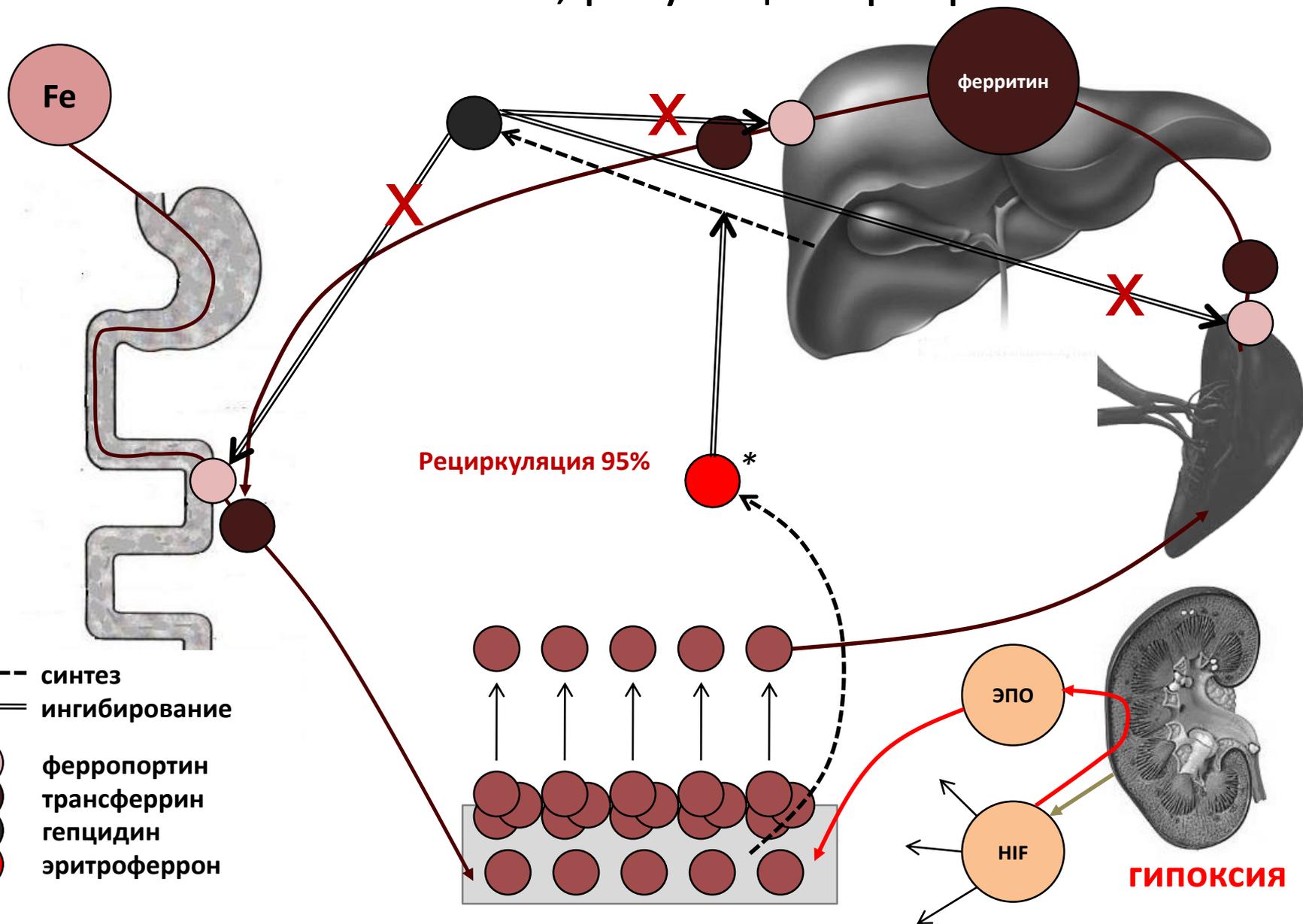
Поступление железа в организм



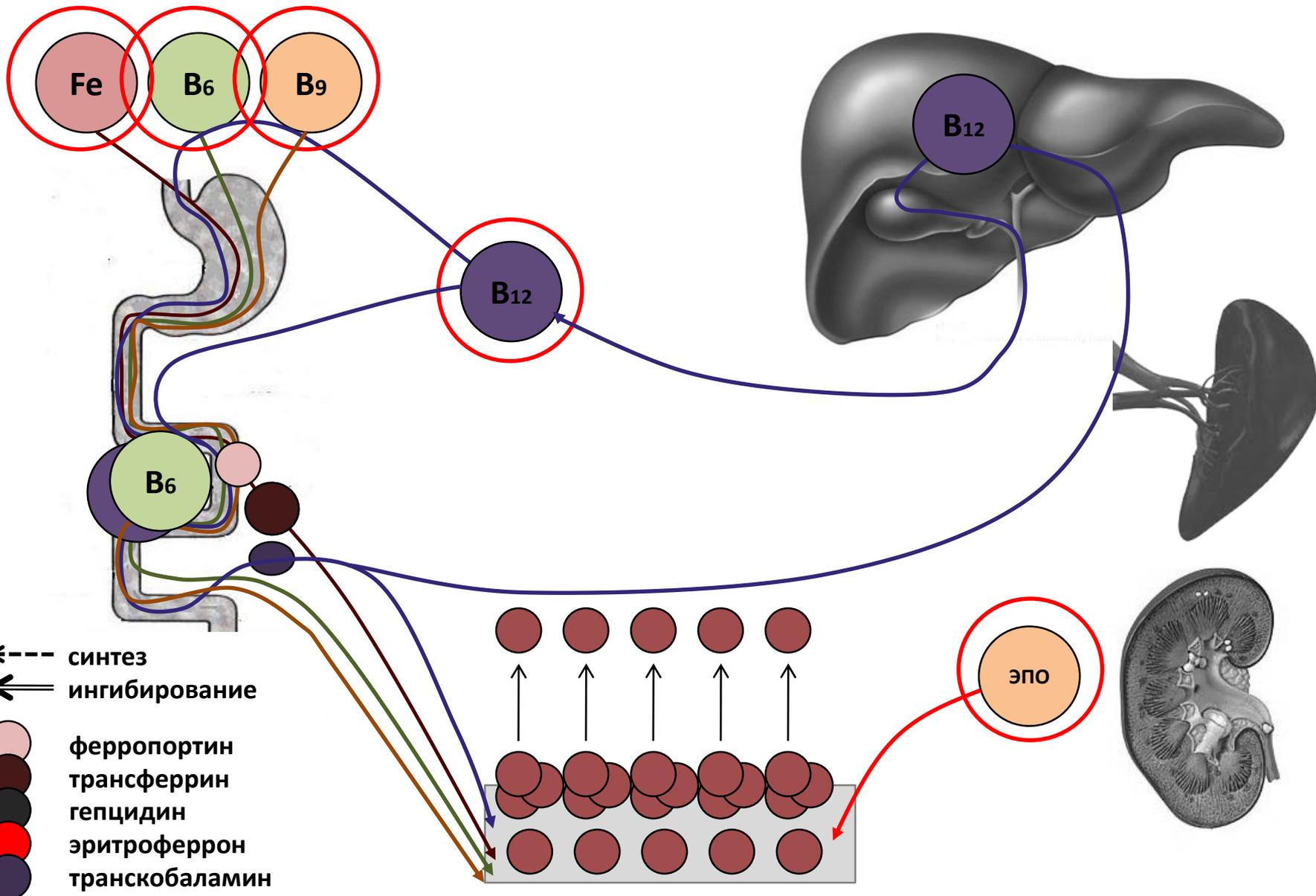
Органы мишени для гепцедина



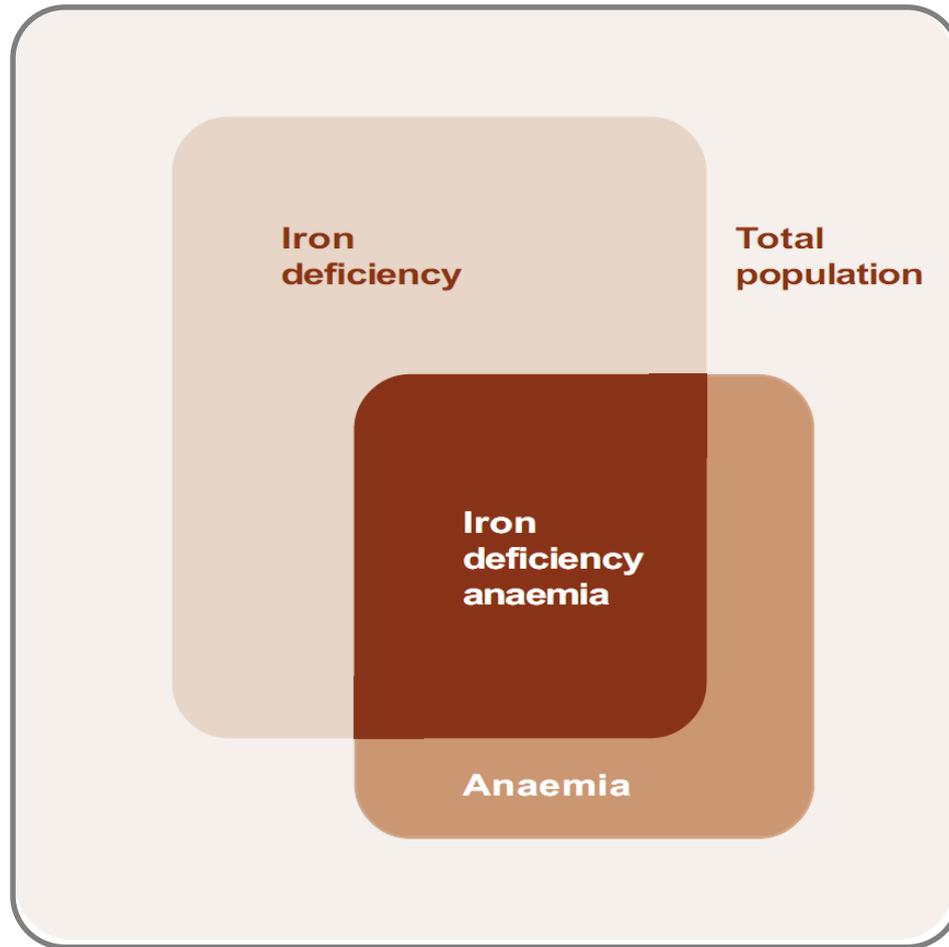
Обмен железа, регуляция эритропоэза



Эритропоэз стимулирующие агенты



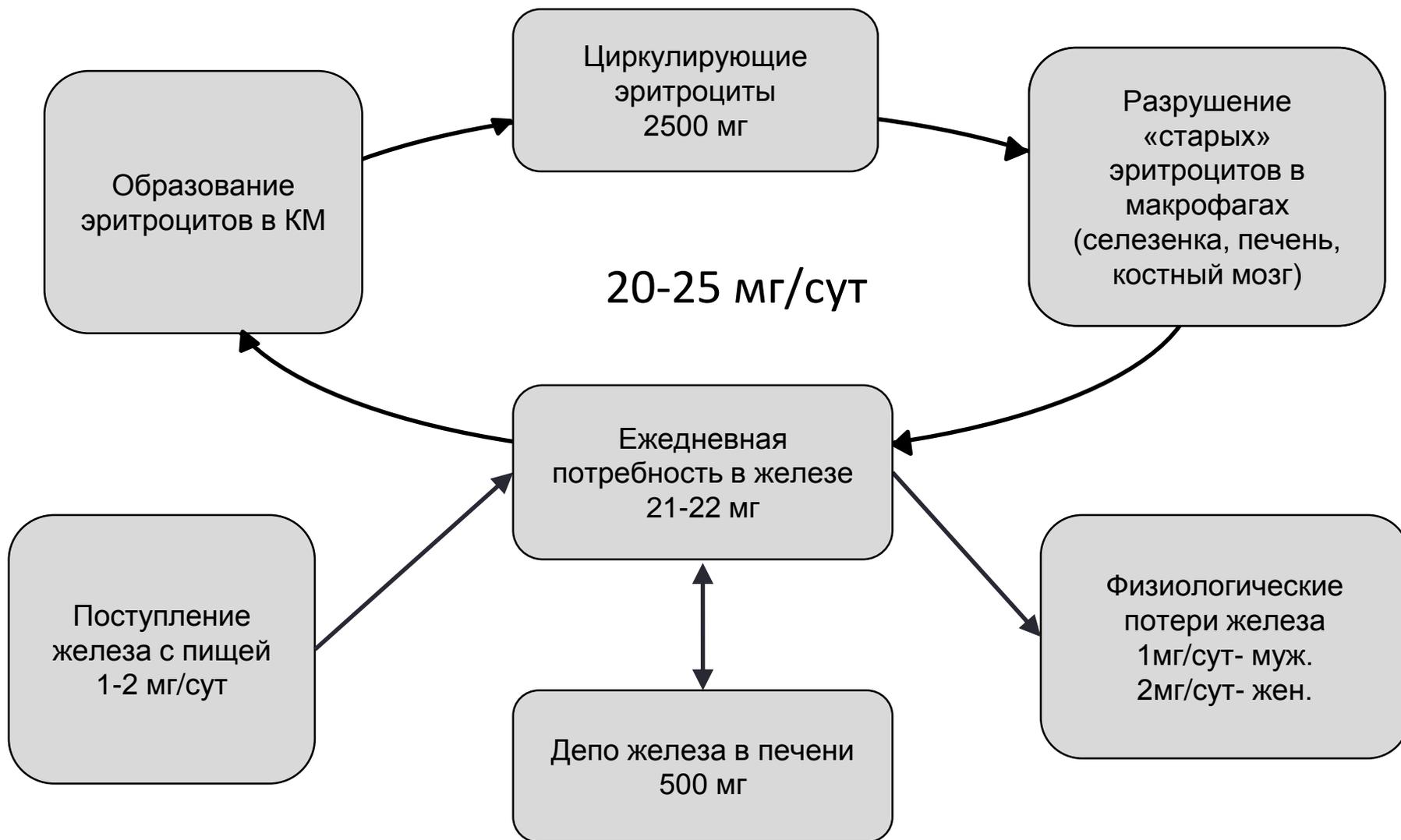
Связь анемии и дефицита железа



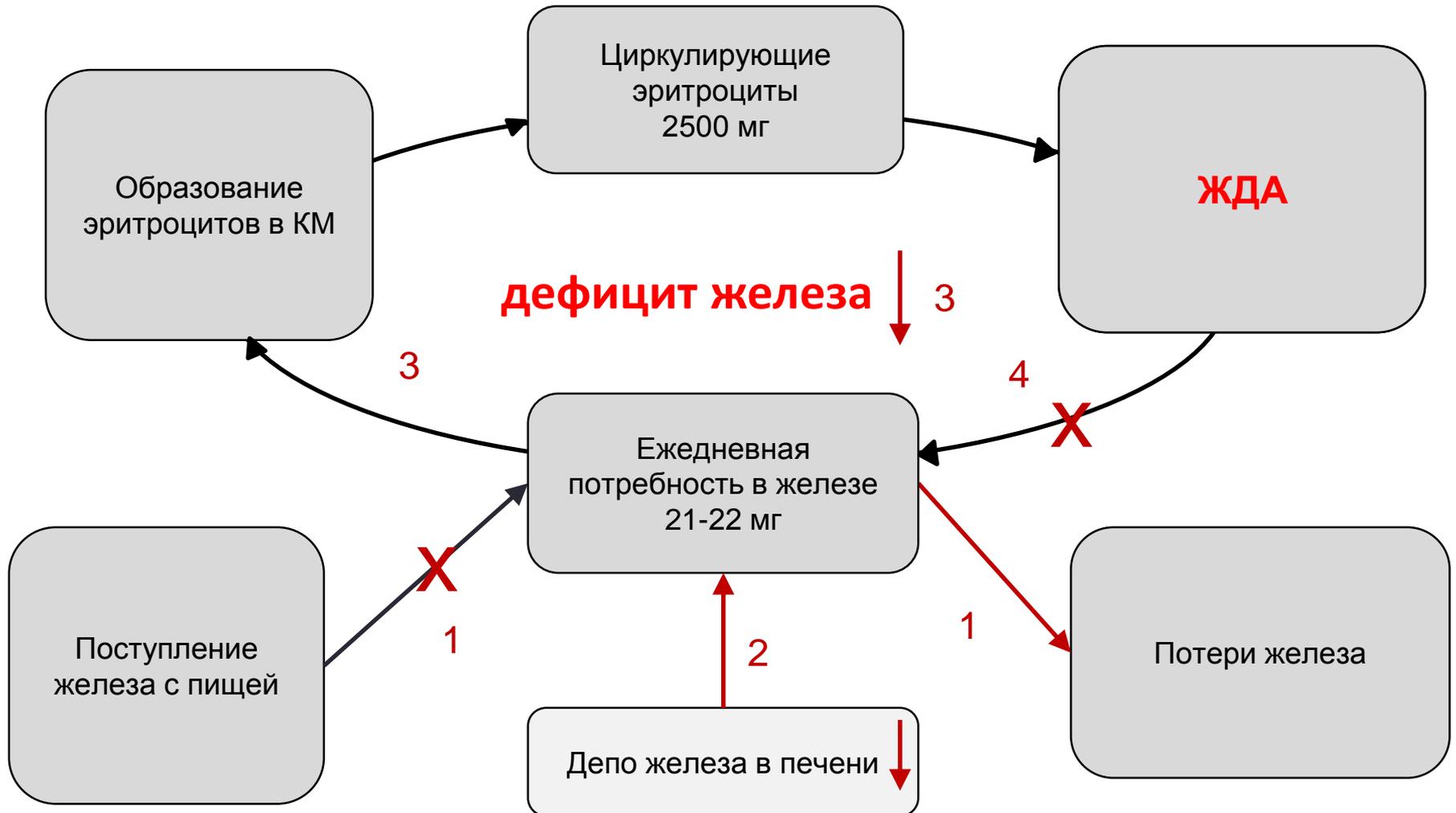
Железодефицитные синдромы (ЖДС)

- 1. Железодефицитная анемия (ЖДА)**
- 2. Функциональный дефицит железа (ФЖД)**
- 3. Анемия хронической болезни (АХБ)**

Схема обмена железа



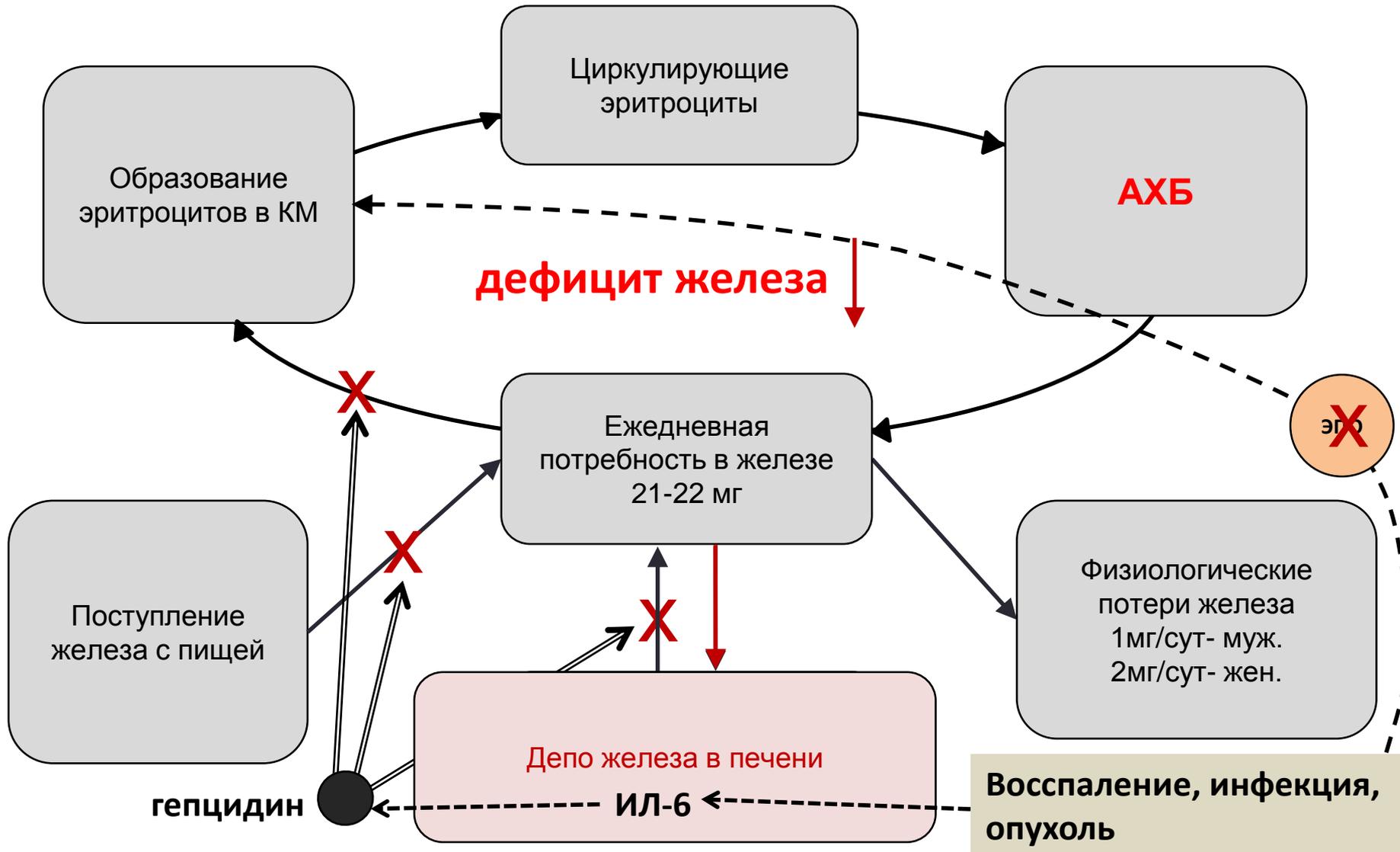
Железодефицитные синдромы (железодефицитная анемия)



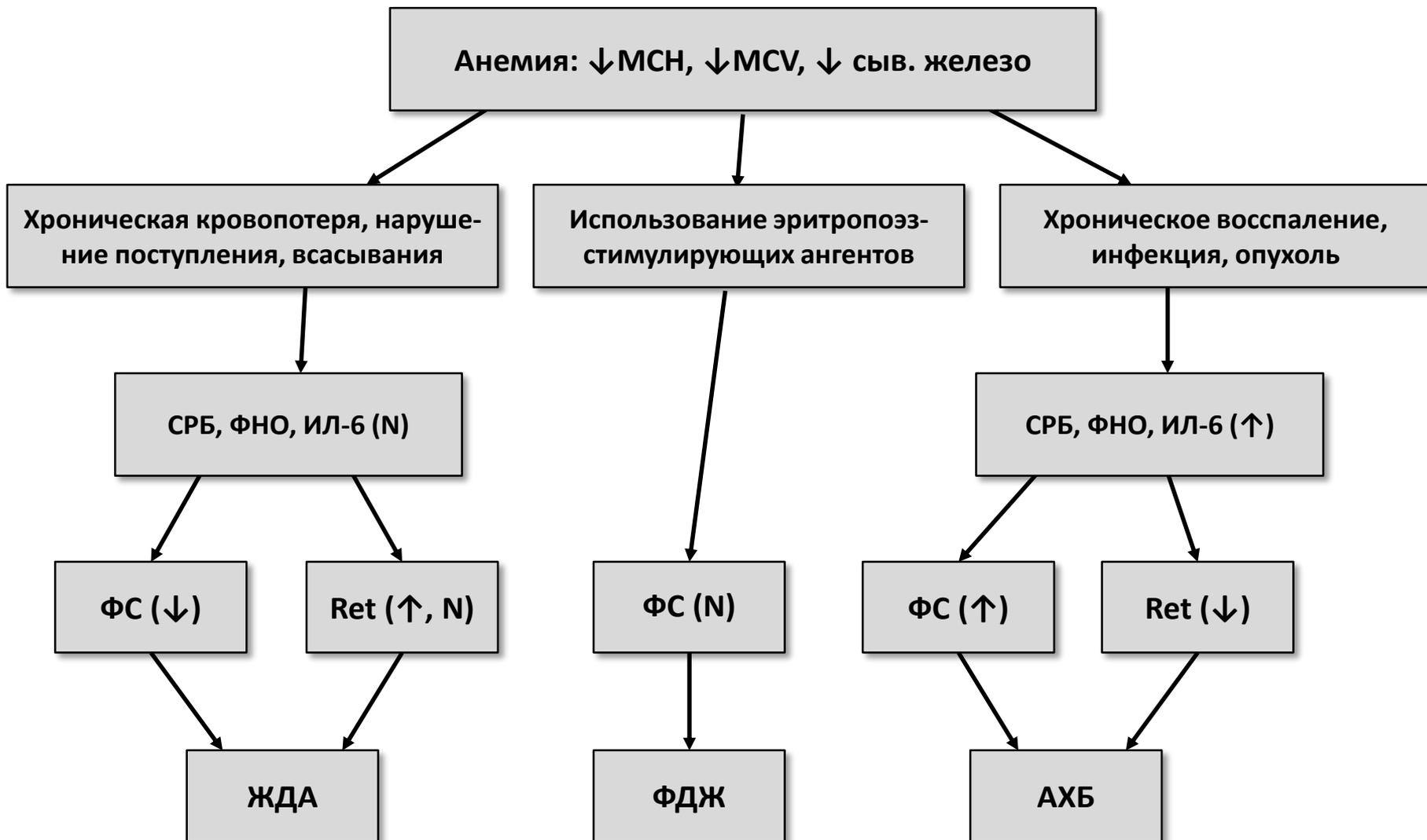
Железодефицитные синдромы (функциональный дефицит железа)



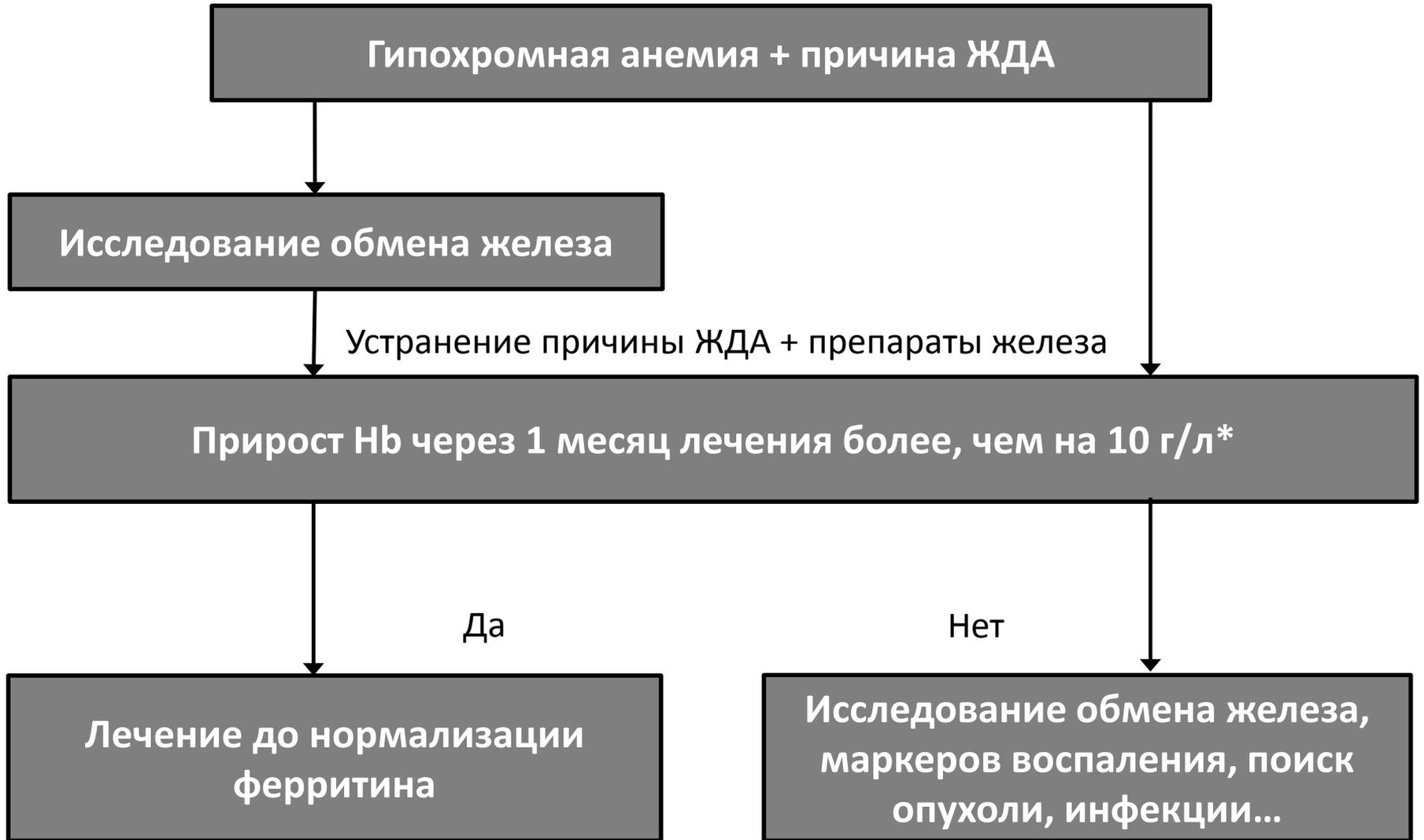
Железодефицитные синдромы (анемия хронической болезни)



Дифференциальная диагностика ЖДС



Алгоритм лечения ЖДА



Препараты для лечения ЖДА*, (ФДЖ, АХБ)

Пероральные препараты железа (II, III)* (Недостатки: длительное лечение, частые диспепсические явления, противопоказаны при острых заболеваниях желудка и 12 п.к., неэффективны при нарушении всасывания)

1. Fe II (100 мг x 2 р/день) – 3-4 месяца (25-35% диспепсических явлений)
2. Fe III (100 мг x 2 р/день) – 5-8 месяцев (10-15% диспепсических явлений)

Парэнтеральные препараты железа (III)* (Недостатки: в стационаре, только при доказанном абсолютном железодефиците, только расчетная доза)

1. Гидроксид сахарозный комплекс, декстран, карбоксимальтозат железа (100-200 мг) – 3-6 недель
2. Карбоксимальтозат железа (500-1000 мг) – 2-3 недели
3. Изомальтозат железа **МОНОФЕР** (>1000 мг – 20мг/кг) – **ЛЕЧЕНИЕ ЖДА ЗА 1 ДЕНЬ!**

Эритропоэз стимулирующие агенты

- **В9, В12** – при мегалобластных анемиях, талассемиях, ПНГ
- **В6** – сидеробластные анемии
- **Эритропоэтин** – эритропоэтин дефицитные анемии (анемия при ХБП, АХБ, анемия беременности – рекомендуется сочетать с препаратами железа*, **), МДС, талассемии***

- **Комплекс витаминов В6, В9, В12:**

Пероральные (Ангиовит: В6 – 4 мг; В9 – 5 мг; В12 – 6 мкг) – гипергомоцистеинемии

Парэнтеральные (**МЕДИВИТАН**: В6 – 5 мг, В9 – 1 мг, В12 – 1 мг):

- 1) гипергомоцистеинемия,
- 2) анемии, связанные с дисбактериозом кишечника (длительная антибактериальная, гормональная терапия, отравления), мальабсорбцией, хирургической патологией ЖКТ, интоксикацией (циррозы печени, алкоголизм, наркомания), анорексией, талассемии, ПНГ.

* Apro M.S., Link H. September 2007 Update on EORTC guidelines and anemia management with erithropoiesis-stimulating agents. – 2008.

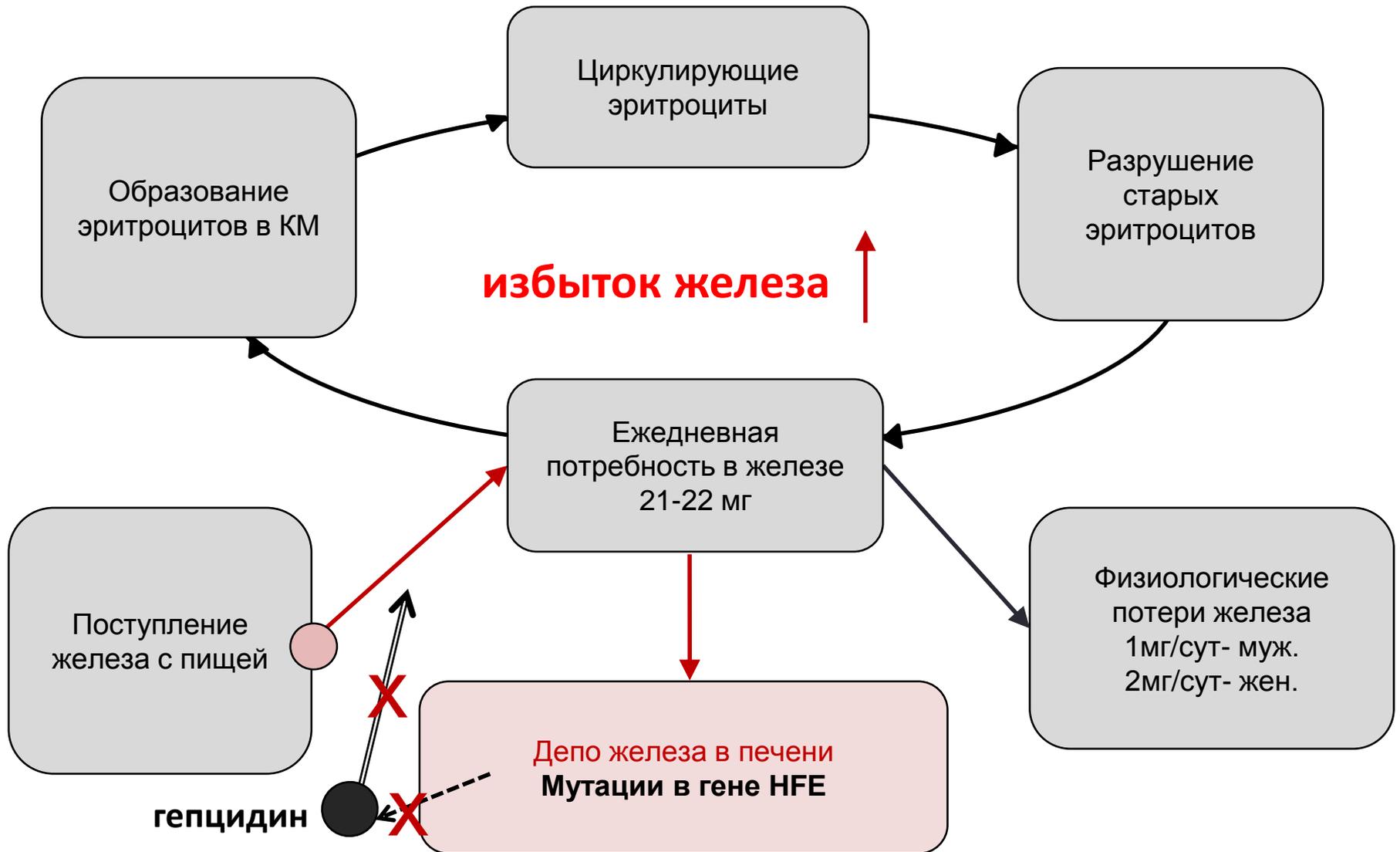
** Steensma D.P. New ASH/ASCO guidelines on the use of erithropoiesis-stimulating agents: A chorale amid caccophony. – 2007.

*** Байтаева Д.А., Бессмельцев С.С. Роль метаболизма железопорфиринового комплекса в развитии анемического синдрома у больных малой формой талассемии. – 2012.

Болезни перегрузки железом

1. **Наследственный гемохроматоз** (патология гепцидин-ферропортинового пути)
2. **Нарушения функции эритрона:** талассемии, врожденные сидеробластные и дисэритропоэтические анемии, МДС, АА
3. **Болезни транспорта железа:** гипотрансферринемия, ацерулоплазминемия, мутация ДМТ-белков
4. **Неонатальный** (аллоиммунно-опосредованный) **гемохроматоз**
5. **Локальные формы** (с поражением ЦНС)

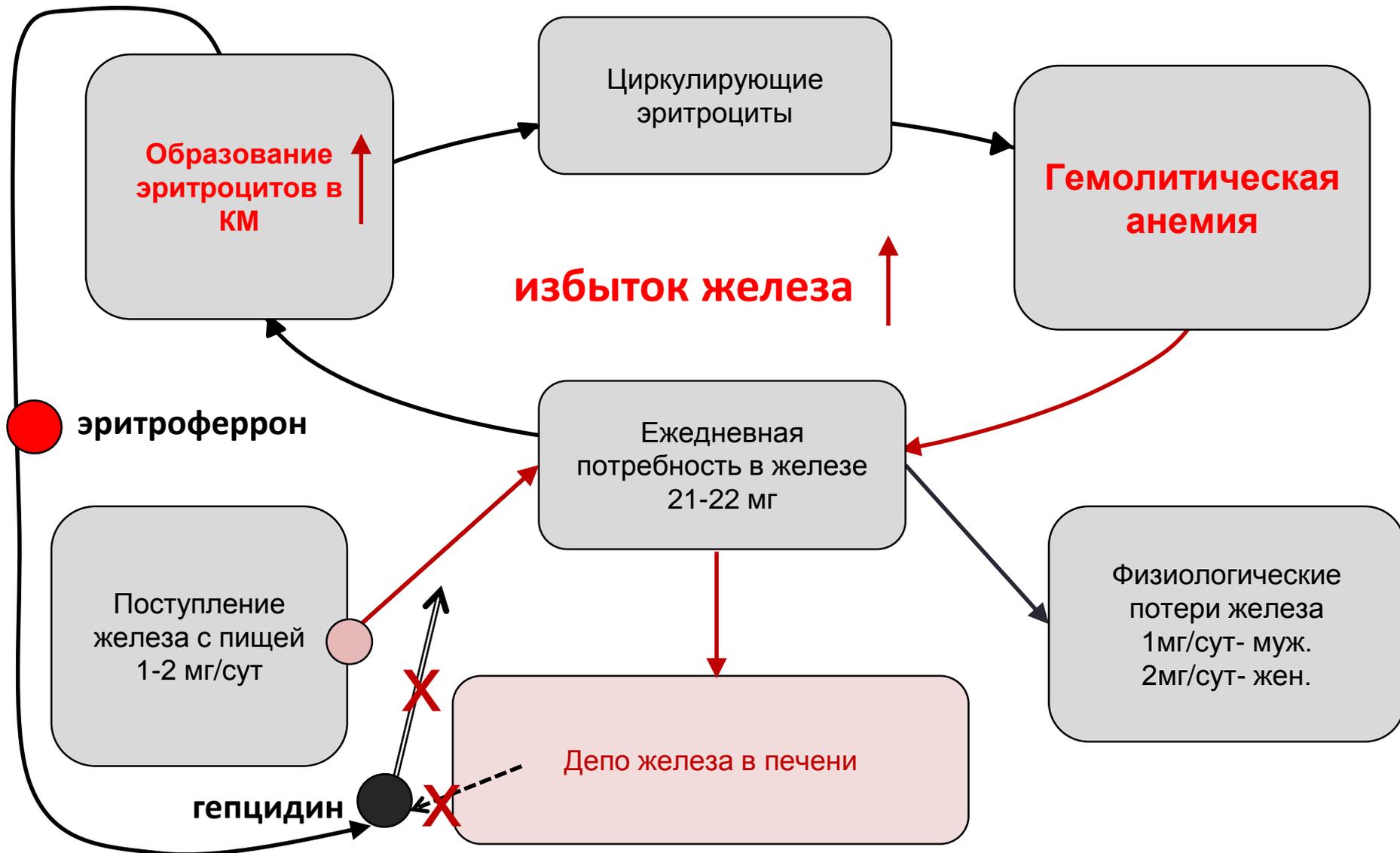
Наследственный гемохроматоз – патология гепцидиново-ферропортинового пути



Анемии с избытком железа (нарушения функции эритрона)



Анемии с избытком железа (гемолитическая анемия)



Патогенез накопления железа при нарушении функции эритрона

- 1. Снижение расхода железа на синтез гемоглобина:**
апластические анемии*, **
острые лейкозы**
- 2. Повышение поступления железа из разрушенных предшественников** - неэффективный эритропоэз (талассемия***, мегалобластные анемии, миелодиспластические синдромы*, **)
- 3. Перегрузка железом при трансфузионной терапии** , *****
- 4. Трансмиссивные инфекции** (ведущим фактором риска внутрибольничного инфицирования ВГВ и ВГС больных заболеваниями системы крови является высокая трансфузионная нагрузка)****

* Robert E. Fleming, M.D., and Prem Ponka. Iron Overload in Human Disease. N Engl J Med. - 2012

** *Макешова А.Б. Стресс-регуляция эритропоэза при острых лейкозах. Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. М. – 2013.*

*** *Байтаева Д.А., Бессмельцев С.С. Влияние хронического гепатита с на показатели железопорфиринового комплекса при некоторых наследственных аномалиях крови. – 2011.*

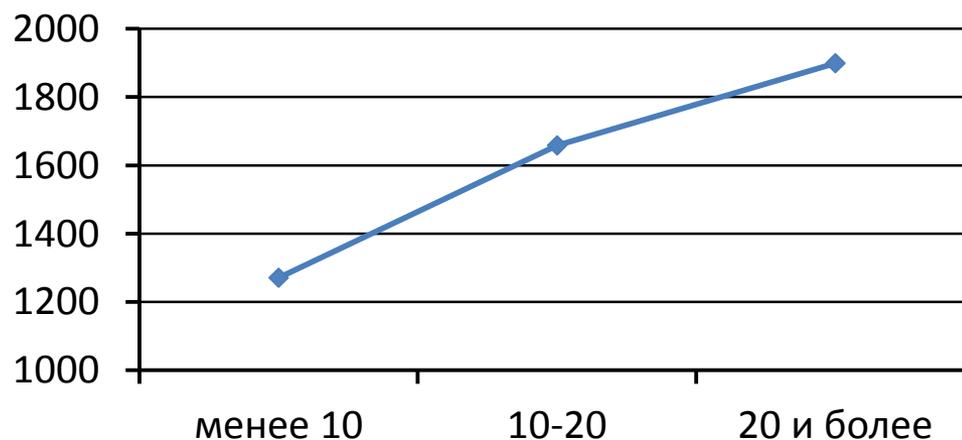
**** *Гармаева Т.Ц. Вирусные гепатиты В и С у больных заболеваниями системы крови. Диссертация на соискание уч. ст. д-ра. мед. наук. – 2012.*

Обмен железа при нарушении кроветворения

Обмен железа при различных депрессиях кроветворения до начала трансфузионной терапии*

Диагноз	СФ, мкг/л	СЖ, мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	НТЖ, %
Острые лейкозы	1075,4	22,0	56,1	48,7
Апластическая анемия	1002,4	45,6	58,3	77,0
Миелодиспластический синдром	809,6	31,5	45,3	64,3
Значения у доноров	80-200	12-28	45-75	20-50

Динамика ферритина (мкг/л) в зависимости от количества гемотрансфузий*



*Макешова А.Б. Стресс-регуляция эритропоэза при острых лейкозах. Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. М. – 2013.

Патогенез накопления железа при гемолитических анемиях

1. Увеличение поступления железа из разрушенных эритроцитов
2. Увеличение всасывания железа за счет снижения гепцидина (при АИГА* и талассемиях**)
3. Перегрузка железом при трансфузионной терапии***
4. Трансмиссивные инфекции***

Основные показатели обмена железа у больных с наследственными аномалиями крови без и инфицированных вирусом гепатита С***

Тесты и их норма, М±m	гомозиготная β-талассемия		Hbpat. H	
	без ХГС	с ХГС	без ХГС	с ХГС
СЖ, мкмоль/л 18,9 ± 0,79	68±5,1	72±6,5	17,6±0,9	25,3±1,3
ОЖСС мкмоль/л 58,6 ± 1,3	28±1,8	23±1,5	42±2,1	34±1,9
СФ, мкг/л 76 ± 4,9	648 ± 31	736 ± 48	92 ± 7,5	110 ± 8,8

* А.А. Левина, Т.В. Казюкова, Н.В. Цветаева, А.И. Сергеева, Ю.И. Мамукова, Е.А. Романова, М.М. Цыбульская. гепсидин как регулятор гомеостаза железа. Педиатрия. – 2008.

** S Guo, C Casu, S Gardenghi... Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and β-thalassemia in mice. – 2013.

*** Байтаева Д.А., Бесмельцев С.С. Влияние хронического гепатита с на показатели железопорфиринового комплекса при некоторых наследственных аномалиях крови. – 2011.

Анемии с перегрузкой железом – показания для проведения хелаторной терапии

1. **Содержание ферритина более 1000 мкг/л** (поражения сердца – у 50%, печени – у 32% и сахарный диабет – у 21% больных МДС соответственно)*
2. **Более 20-30 гемотрансфузий в год***, **
3. **Насыщение трансферрина железом более 75%***** (приводит к появлению в плазме крови железа, не связанного с трансферрином)

Дефероксамин (десферал) п/к, в/м, в/в,

Деферазирокс (эксиджад) внутрь

Перспективы лечения перегрузки железом

1. **Экзогенный трансферрин******
2. **Экзогенный гепцидин, аналоги гепцидина*******
3. **Агонисты гепцидина**

* Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М., Шихбабаева Д.И. Миелодиспластический синдром и перегрузка железом: результаты скринингового обследования 289 больных. Фарматека. – 2010.

** Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 2008.

*** Anderson GJ. Mechanisms of iron loading and toxicity. Am J Hematol. 2007.

**** Li H, Rybicki AC, Suzuka SM, et al. Transferrin therapy ameliorates disease in beta-thalassemic mice. Nat Med. 2010

***** Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez M.A., Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. Blood. 2005

Спасибо за внимание!

Стуклов Николай Игоревич

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии РУДН,
руководитель курса гематологии,
руководитель клинических баз кафедры в 52 ГКБ, МКНЦ ДЗ г. Москвы, ФМИЦ им. Герцена
Сайт: <http://www.rudn.ru/>, <http://www.aboutanemia.ru/>
E-mail: stuklovn@gmail.com
Тел: 8 (916) 811-95-51