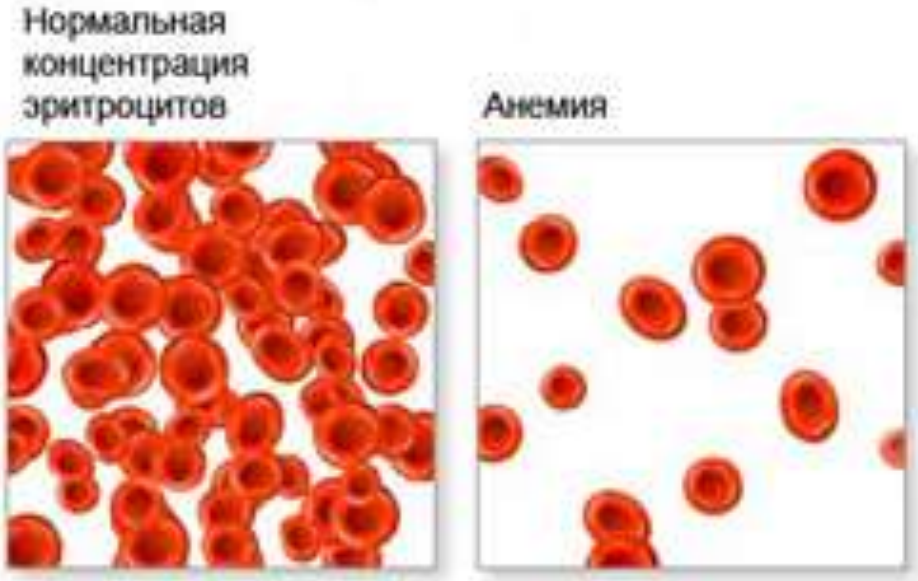
Анемия в практике ревматолога

Кундер Е.В.
профессор, доктор медицинских наук
Минск, Беларусь

- ✓ Анемия – состояние, характеризующееся **уменьшением количества эритроцитов и/или снижением содержания гемоглобина** в единице объема крови
- ✓ Критерии анемии (ВОЗ): **Hb < 130 г/л** для мужчин и **Hb < 120 г/л** у женщин



- ✓ В клинической практике наиболее распространена следующая **классификация анемий**:
- анемии, обусловленные **острой кровопотерей**;
- анемии вследствие **нарушения продукции эритроцитов**: апластические, железодефицитные, мегалобластные, сидеробластные, хронических заболеваний;
- анемии вследствие **повышенного разрушения эритроцитов**: гемолитические.

- ✓ В зависимости от выраженности снижения уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести анемии: **легкая – уровень гемоглобина выше 90 г/л; средняя – гемоглобин в пределах 90-70 г/л; тяжелая – уровень гемоглобина менее 70 г/л.**

Патогенетическая классификация анемий

1. **Железодефицитная анемия (D50).**
2. **Анемия хронического заболевания (D63).**
3. **Мегалобластные: B_{12} - , фолиеводефицитные анемии (D51, D52).**
4. **Гемолитические (D55 – D59):** наследственные/ приобретенные.
5. **Апластические (D60 – D64):** наследственные/ приобретенные.
6. **Сидероахрестическая (D64).**
7. **Острая постгеморрагическая анемия (D62).**

Морфологическая характеристика анемий

Нормохромная нормоцитарная

MCH 27-33pg

MCV 80-95fl

- **Гемолитические**
- **Апластические**
- **АХЗ**

Гиперхромная макроцитарная

MCH более 33pg

MCV более 95fl

- **Мегалобластная (дефицит фолатов, B_{12})**
- **Не мегалобластные (алкоголизм, ХОБЛ, МДС, гепатиты, цирроз)**

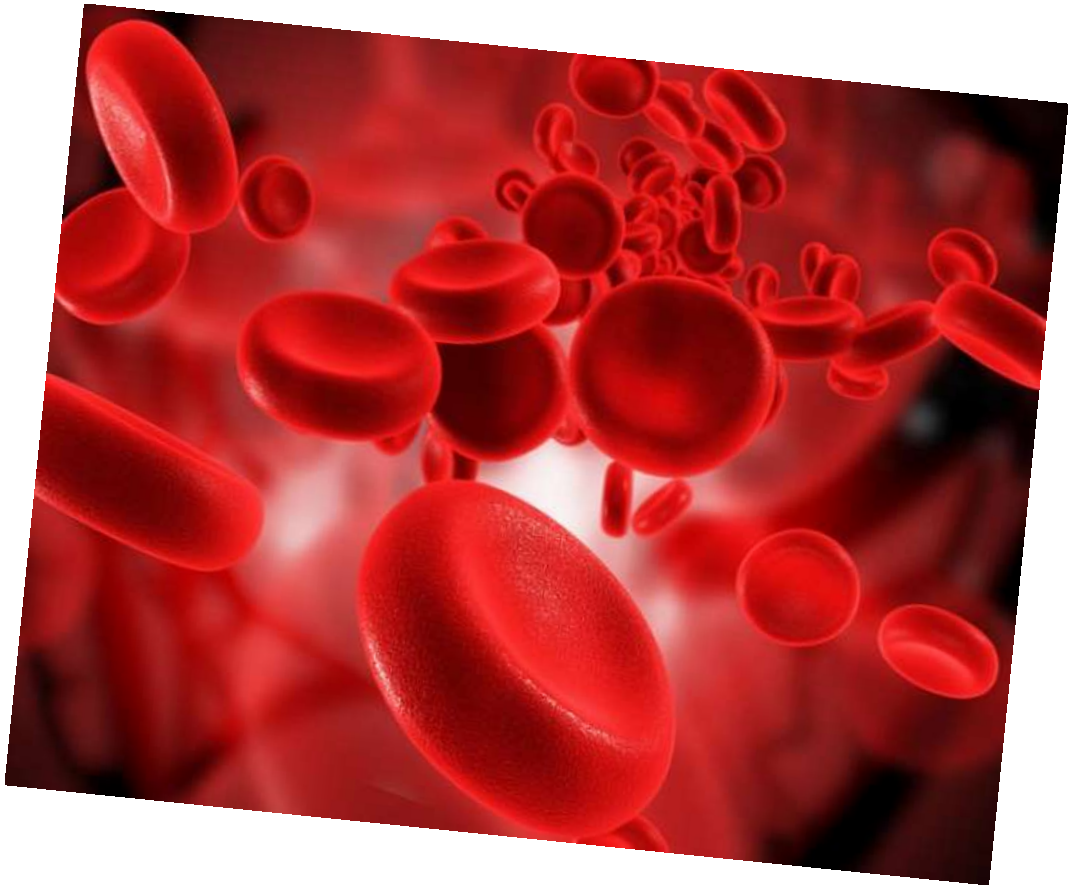
Гипохромная микроцитарная

MCH менее 27pg

MCV менее 80fl

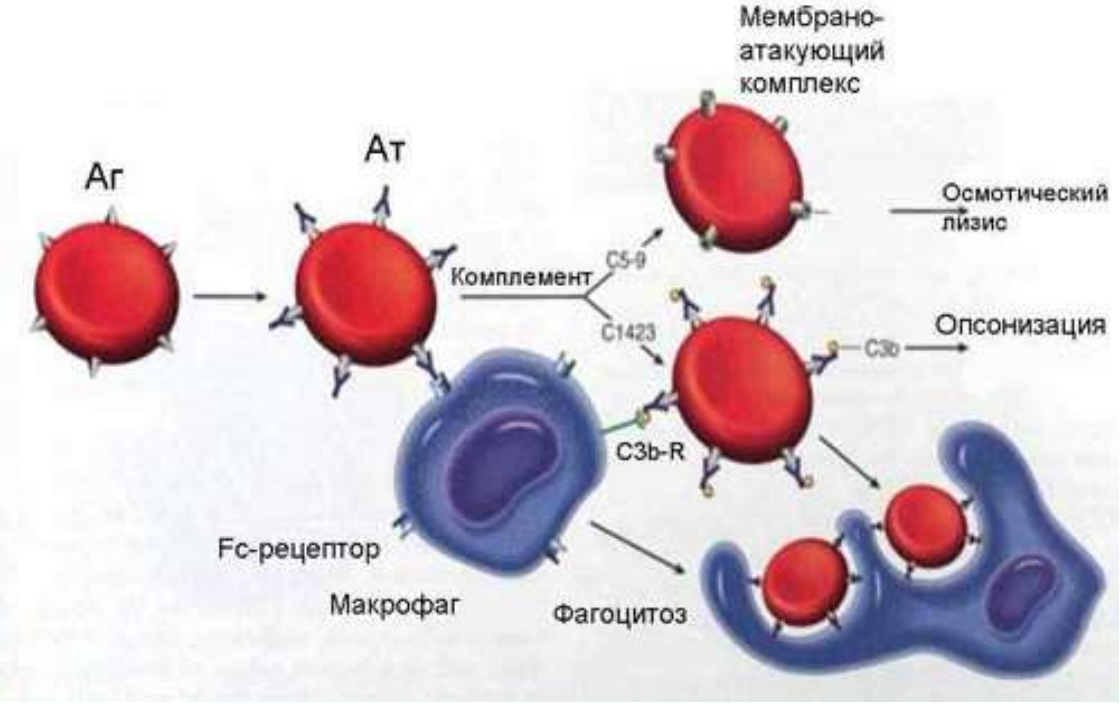
- **ЖДА**
- **Сидероахрестическая**
- **Талассемия**
- ***АХЗ***

- **Гемолитическая аутоиммунная**
- **Хронического заболевания**
- **Железодефицитная**



- **Аутоиммунная гемолитическая анемия** характеризуется выработкой **антител против собственного неизмененного антигена**.
- Все аутоиммунные гемолитические анемии независимо от клеточной направленности антител разделяются на **идиопатические и симптоматические.**

Аутоиммунная гемолитическая анемия с продукцией **аутоантител к эритроцитам в сочетании с тромбоцитопатией – «аутоиммунная гемолитическая маска»**



Antolin J., Amerigo M.J., Gomez E. et al. The hematological manifestations in 111 patients with systemic lupus erythematosis // Br-JRheumatol. - 1992. - Vol.31, [1]7. - P.170-173. 9. Fong K.Y., Loizou S., Boey M.L.et al. Anticardiolipin antibodies, haemolytic anaemia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus/ / Br-J-Rheumatol .- 1992. - Vol.31, [1]7. - P.453-455. 10. Keeling D.M., Isenberg D.A. Haematological manifestations of systemic lupus erytematosus // Blood-Rev. - 1993. - Vol.7, [1]4. - P. 1 99-207.

Аутоиммунная гемолитическая анемия

характеризуется

- ✓ **нормобластической гиперплазией** костного мозга
- ✓ **увеличением селезенки**
- ✓ **холодовой аутоагглютинацией эритроцитов**, нередко затрудняющей подсчет клеток
- ✓ **положительной реакцией Кумбса,** выявляемой не только у пациентов с клинически выраженной гемолитической анемией, но и у значительного числа всех пациентов СКВ

- ✓ Л.С. Резникова и Л.Я. Трофимова (**1961**) нашли положительную реакцию Кумбса у 20 из 24 больных СКВ, между тем клинически гемолитическая анемия имелась лишь в единичных наблюдениях
- ✓ **реакция Кумбса остается положительной и во время ремиссии**, наступающей в результате гормональной терапии

- ✓ **В виде исключения наблюдают острые гемолитические кризы** с гемоглобинемией и гемоглобинурией, гипохолестеринемией и характерным периодом восстановления (максимальной регенераторной реакцией с колоссальным ретикулоцитозом, эритробластозом («**эритробластический криз**»)).

Клинический пример

У 28-летней женщины, страдавшей СКВ, быстро развилась **анемия с падением числа эритроцитов до 1 500 000**, далее **до 600 000**, что сопровождалось:

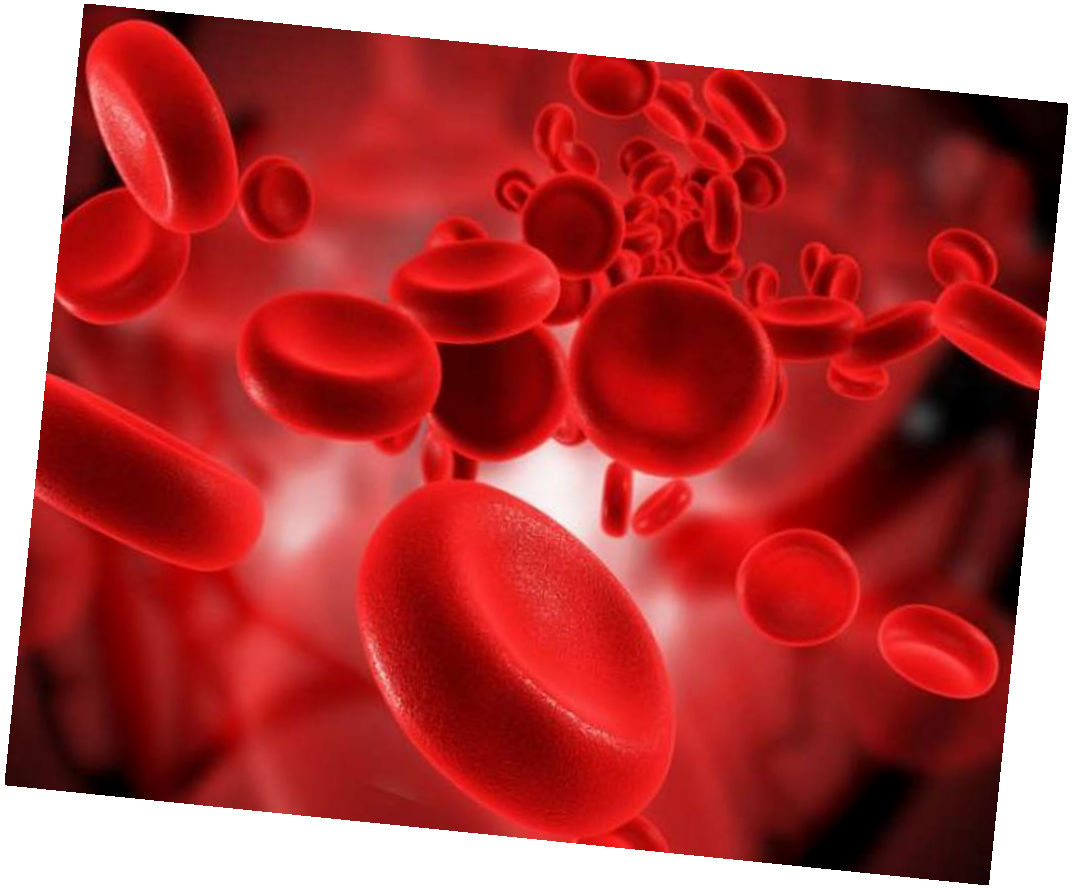
- **реактивным компенсаторным эритробластозом** (60 и далее130 эритробластов на 100 лейкоцитов)
- **ретикулоцитозом** (максимально 890‰)
- **тромбоцитозом** (1700000 в 1 мм^3)
- **нейтрофильным лейкоцитозом** (12000 с 6% миелоцитов)
- **гемоглобинемией и умеренной желтухой**
- **гипохолестеринемией** (80 мг%),
- **резкой гипергаммаглобулинемией** (44,3 отн %).

Обнаружен ряд положительных иммунологических реакций:

- **аутоагглютинация эритроцитов**, обработанных папаином в солевой среде;
- **прямая и непрямая реакции Кумбса**;
- **холодовая агглютинация эритроцитов** в титре 1:68;
- **падение комплемента**;
- **100 % поглощение антиглобулина на лейкоцитах, сенсибилизированных сывороткой больной**;
- выявлена также **антитромбопластинная активность сыворотки.**

Быстрое улучшение наступило от **назначения гормонов и переливания эритроцитарной массы**. Однако в дальнейшем больная перенесла еще **2 тяжелых криза** и, несмотря на поддерживающую терапию и должный режим, **умерла при очередном кризе**.

- **Гемолитическая аутоиммунная**
- **Хронического заболевания**
- **Железодефицитная**



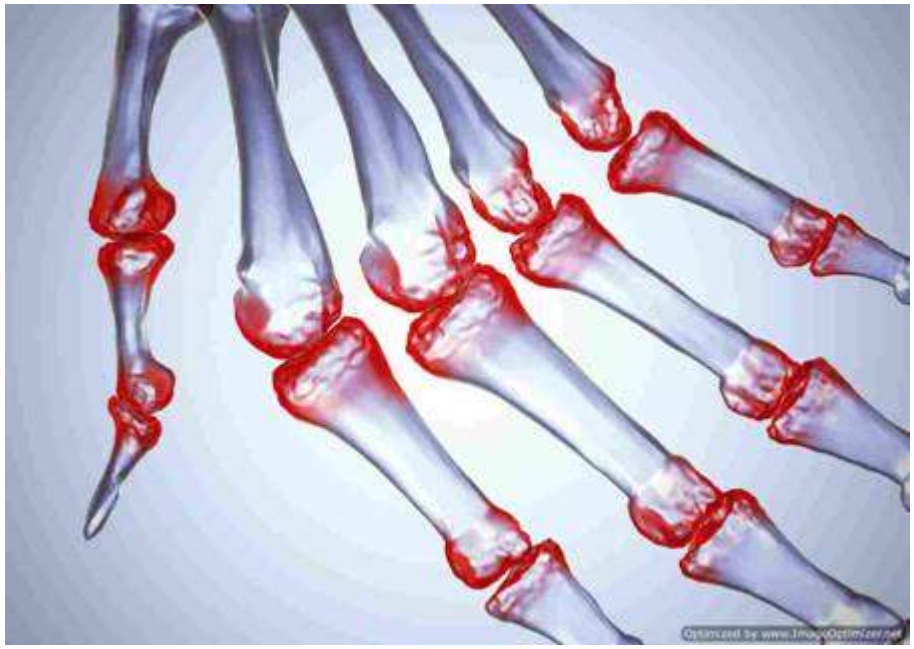
Анемия хронического заболевания

- ✓ Впервые описана G. Cartwright в 1966 г.
- ✓ N. Hansen писал об АХЗ, что это **«a bag of unsolved questions»** («мешок нерешенных вопросов»), но уже спустя пять лет G.D. Roodman: АХЗ – это **«a bag of cytokines»** («мешок цитокинов»), что подтвердилось в дальнейших исследованиях

Cartwright G.E., 1966; Hansen N.E., 1983; Roodman G.D., 1988

Анемия при ревматоидном артрите

- ✓ **Частота анемии при РА 30-70%** *(Peeters H.R.M., 1996; Lipsky P.E., 2000; Maini R.N., 2004; Westhovens R., 2006)*
- ✓ По данным ИР, **анемия у больных РА, находившихся на стационарном лечении, диагностировалась в 50% случаев** *(Муравьев Ю.В.,2002)*

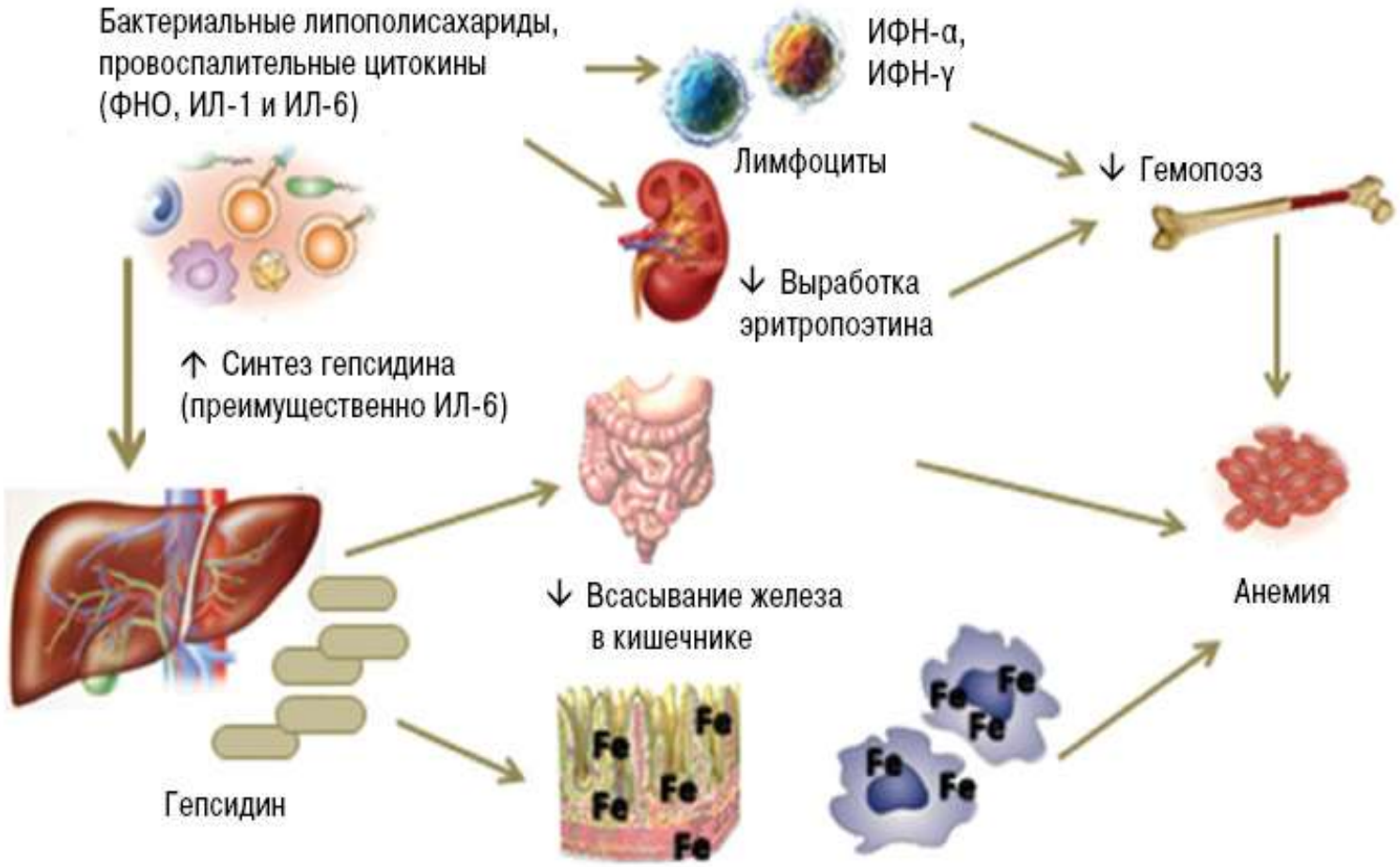


Анемия при ревматоидном артрите

- ✓ **ухудшает течение основного процесса**
- ✓ **осложняет проведение лечения**
- ✓ **вызывает субъективное ощущение слабости**
- ✓ **снижает качество жизни пациентов**
- ✓ **способствует снижению работоспособности**

Abe R., 1994; Zarychanski R., 2008; Allaire S.H., 2001; Pincus T., 1984; Han C., 2007

Патогенез АХЗ при РА

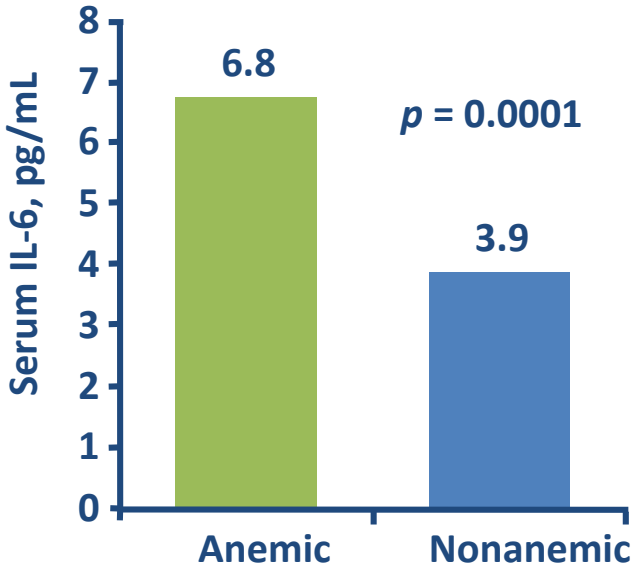


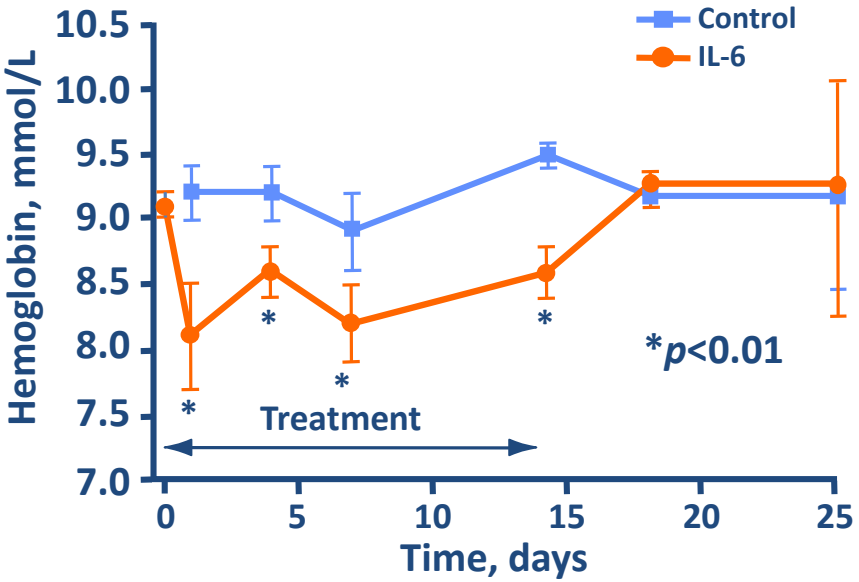
Перераспределение железа в депо из циркуляции, накопление железа в энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах

Патогенез АХЗ при РА

- В эксперименте было показано, что при введении мышам именно **ИЛ-6, а не ФНО-α или ИЛ-1 развиваются гипоферремия и анемия**, которые сопровождаются повышением цитокин-индуцируемого синтеза ферритина – основного белка, отражающего запасы железа

Высокие уровни IL-6 - причина анемии при РА

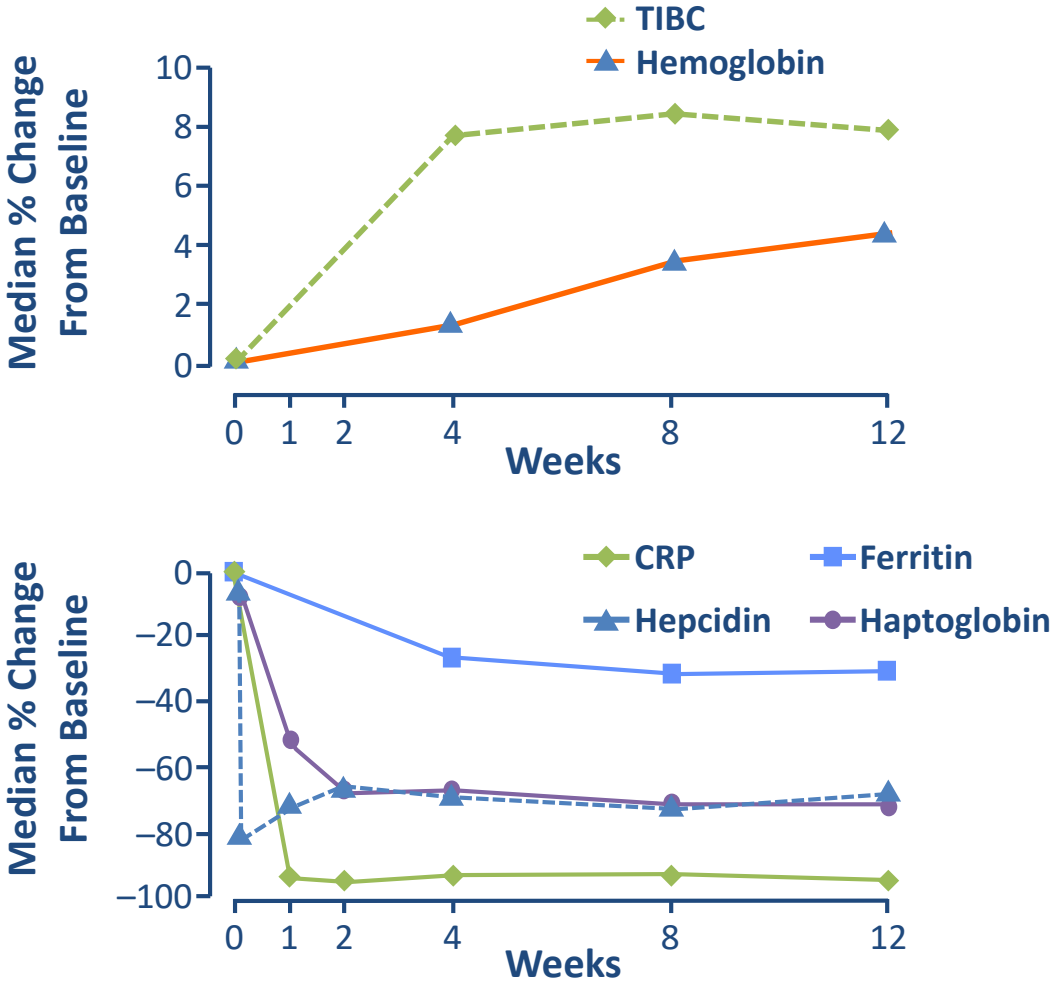




1. Originally published in Voulgari P et al. *Clin Immunol.* 1999;92:153-160.
2. Originally published in Jongen-Lavrencic M et al. *Clin Exp Immunol.* 1996;103:328-334.

Ингибирование ИЛ-6 приводит к снижению гепсидина и повышению гемоглобина

- Ингибирование IL-6 с помощью тоцилизумаба вызывает быстрое и продолжительное снижение уровня гепсидина, ферритина и острофазовых показателей, увеличивает гемоглобин [1,2]
- Раннее снижение гепсидина, СРБ и гаптоглобина коррелирует с последующим повышением гемоглобина, подтверждая роль IL-6 в развитии анемии хронического воспаления при РА[1]



Time course of changes in (A) hematologic and (B) inflammatory markers during TCZ treatment

TCZ, tocilizumab; TIBC, total iron-binding capacity.

1. Figure originally published in Isaacs JD et al. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R204.
2. Bonfiglioli E et al. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:S32.

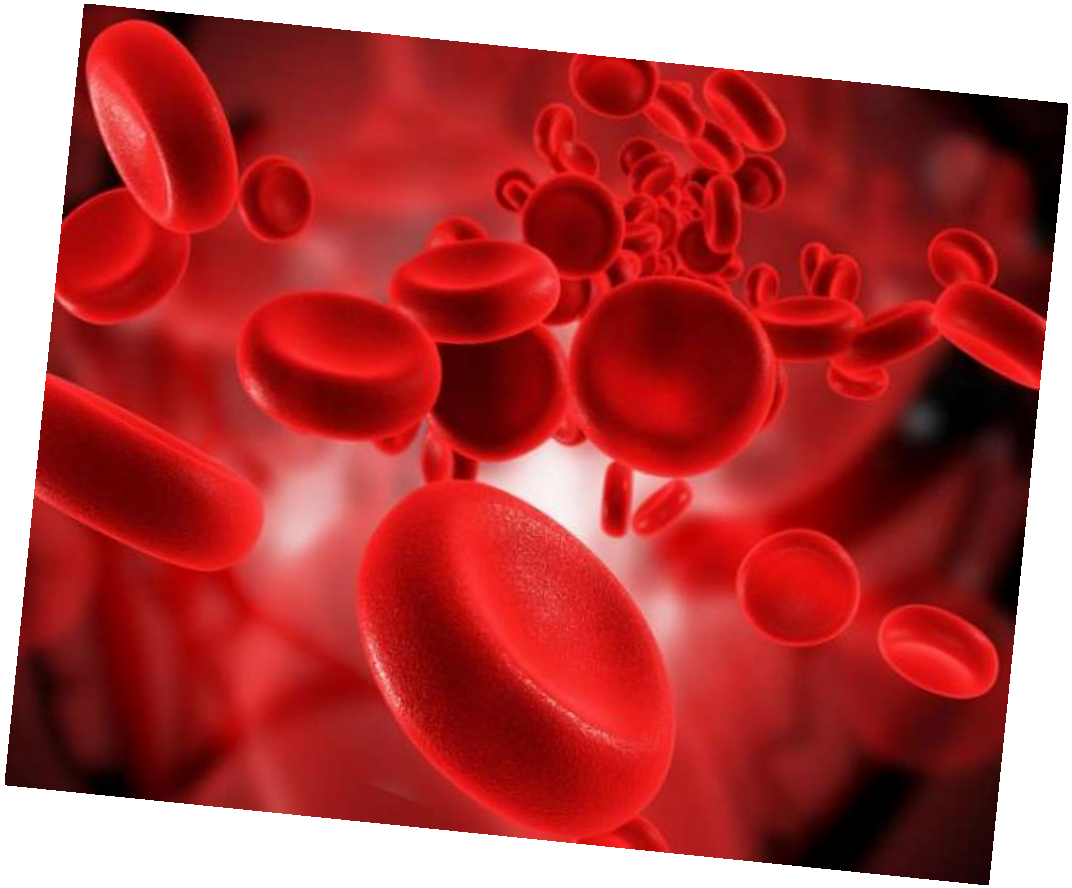
Патогенез АХЗ при РА

- ✓ Ведущим патогенетическим фактором в развитии АХЗ является **нарушение обмена железа**
- ✓ Характерной чертой этого типа анемии, **в отличие от ЖДА**, является сочетание пониженного уровня железа сыворотки (**гипоферремия**) **с достаточными его запасами в РЭС**
- ✓ Доказано, что при АХЗ происходит **обратное поступление железа из эритроидных клеток в костномозговые макрофаги, т. е. развивается так называемый феномен нарушения утилизации железа**
- ✓ Дисрегуляция гомеостаза железа ведет к последующей **недостаточности доступного для эритроидных предшественников железа**, ослаблению пролиферации этих клеток

Лечение АХЗ

- **Лечение основного заболевания, включая биологические агенты (тоцилизумаб)**
- **Трансфузии Er-массы**
- **Рекомбинантный эритропоэтин (ЭПО) + препараты железа (парентерально)**
- **Активаторы рецепторов ЭПО - Мирцера**
- **Назначение витаминов группы В**

- **Гемолитическая аутоиммунная**
- **Хронического заболевания**
- **Железодефицитная**



- ✓ **Железо – один из важнейших микроэлементов**
- ✓ Взрослому человеку требуется железа **15 мг/сутки**
- ✓ Основные **депо железа** – печень (гепатоциты и макрофаги), костный мозг, селезёнка, мышцы
- ✓ Если метаболизм железа нормален, **30-40 % нормобластов костного мозга содержат гранулы ферритина (сидеробласты)**
- ✓ Отсутствие сидеробластов характерно для железодефицита
- ✓ Дефицит железа в организме существует в двух формах, представляющих собой две последовательные стадии одного процесса: **латентный (тканевый) дефицит железа** и **собственно железодефицитная анемия**

Железодефицит и ЖДА

- Железодефицит составляет **90% от общего числа эпизодов анемий**
- По данным ВОЗ ЖДА страдают **1,62 млрд** жителей Земли
- Латентный дефицит железа регистрируется у **3,6 млрд человек** на планете.
- В среднем **2 из 10 человек в популяции имеют ЖДА**, но в некоторых странах доля граждан с железодефицитной анемией гораздо больше

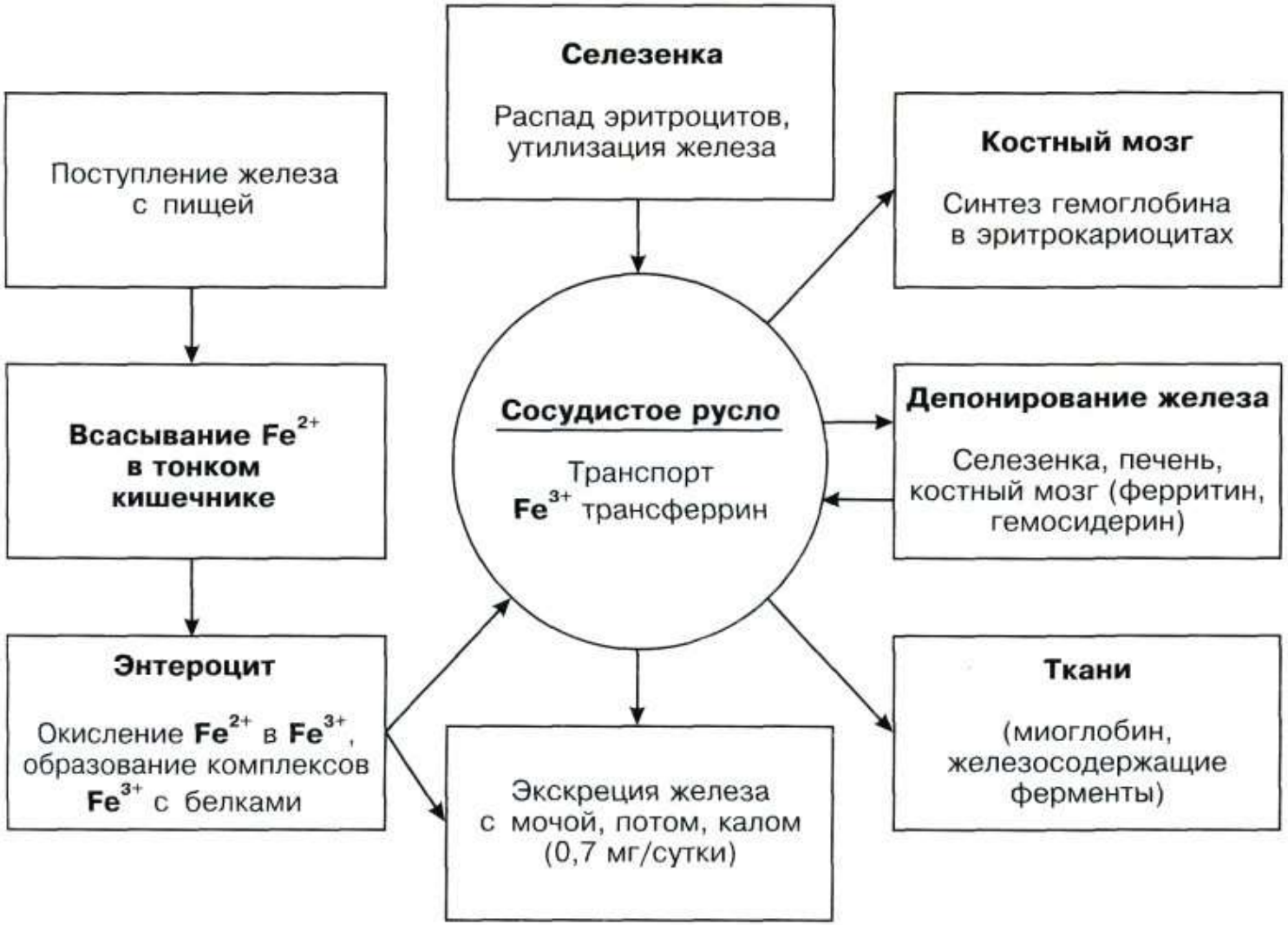


Рис. 13. **Схема метаболизма железа в организме.**

В.В.Долгов, С.А.Луговская,
В.Т.Морозова, М.Е.Почтарь
Российская медицинская академия
последипломного образования

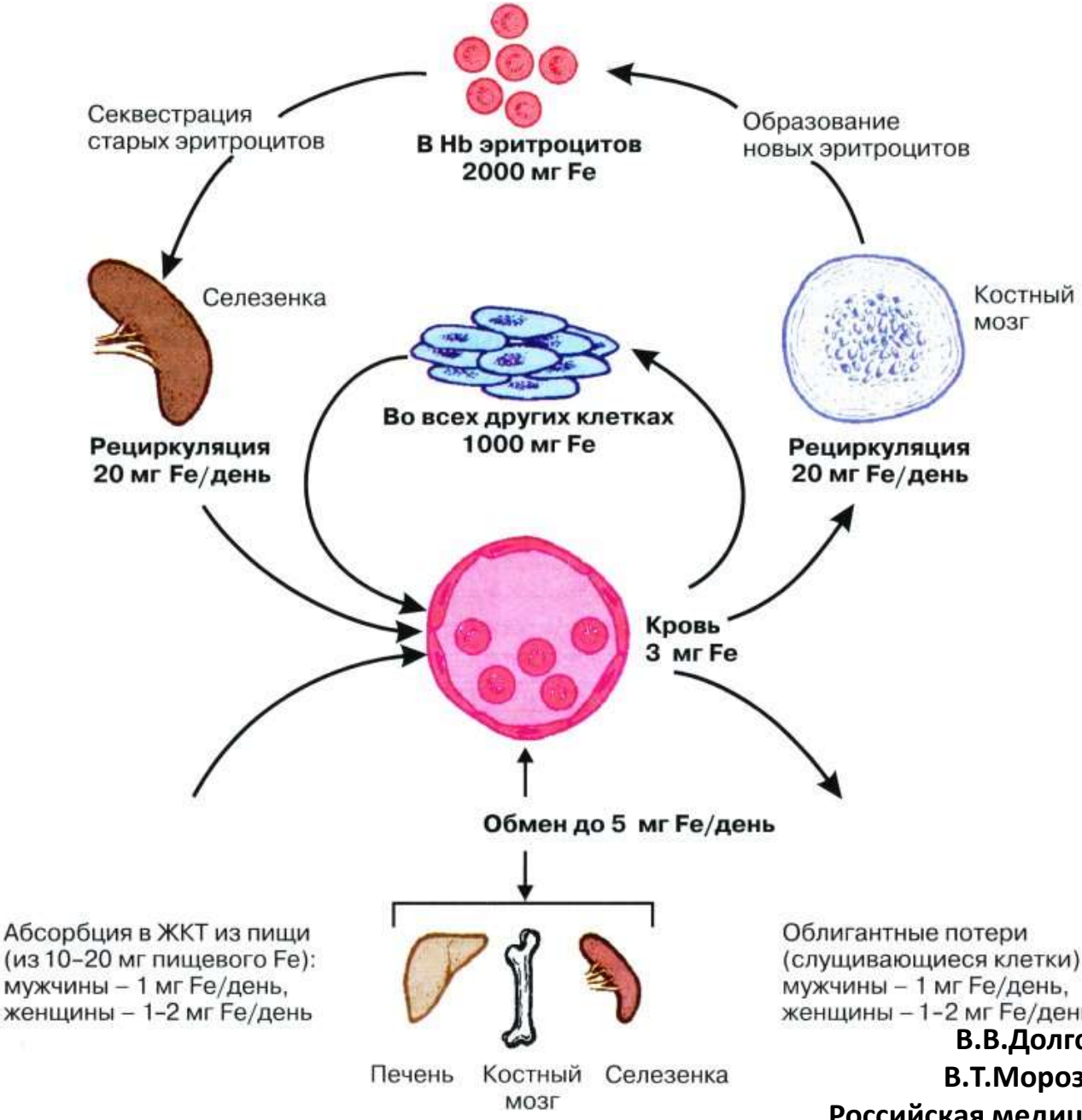


Рис. 12. **Обмен железа в организме взрослого человека.**

В.В.Долгов, С.А.Луговская,
В.Т.Морозова, М.Е.Почтарь
Российская медицинская академия
последипломного образования

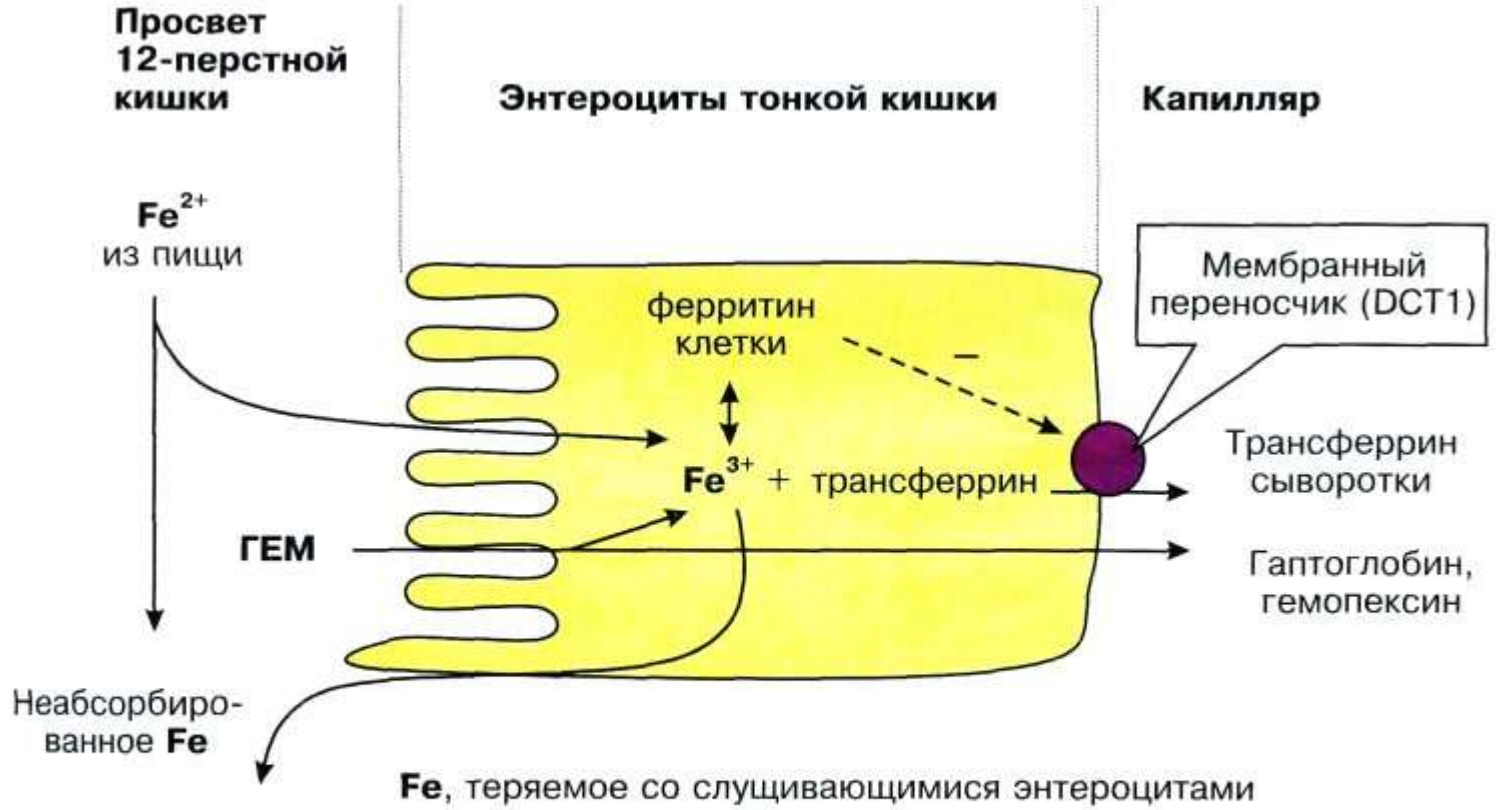
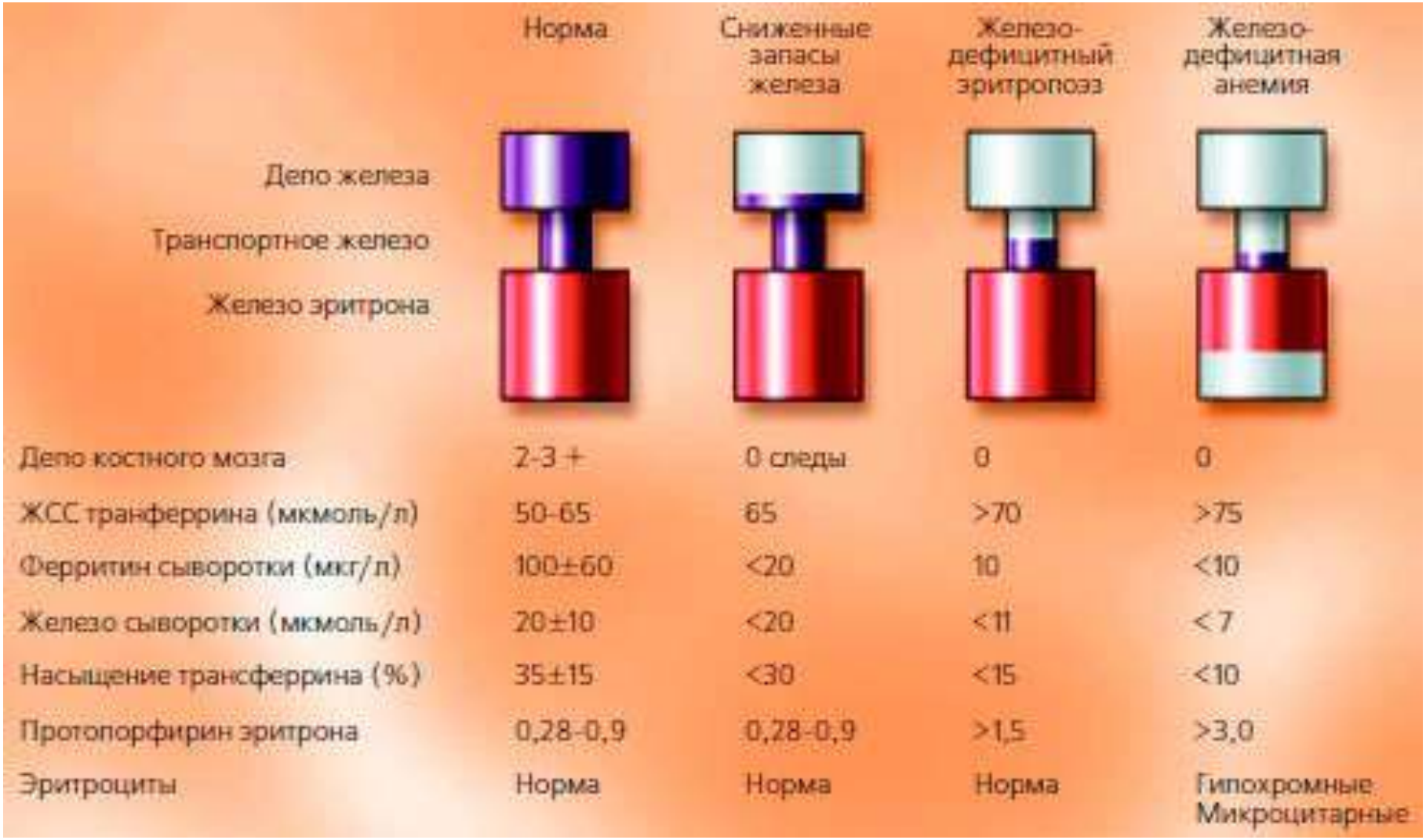


Рис. 14. **Регуляция абсорбции железа энтероцитами**. *Поступление железа в сосудистое русло контролируется внутри энтероцита системой трансферрин–ферритин–мембранный переносчик. В состоянии насыщенности организма железом активно синтезируется апоферритин, одновременно подавляется перенос комплекса Fe-трансферрин через мембрану. Гем всасывается в неизмененном состоянии.*

В.В.Долгов, С.А.Луговская,
В.Т.Морозова, М.Е.Почтарь
Российская медицинская академия последипломного образования



- Danielson с соавторами, 1996

Причины ЖДА

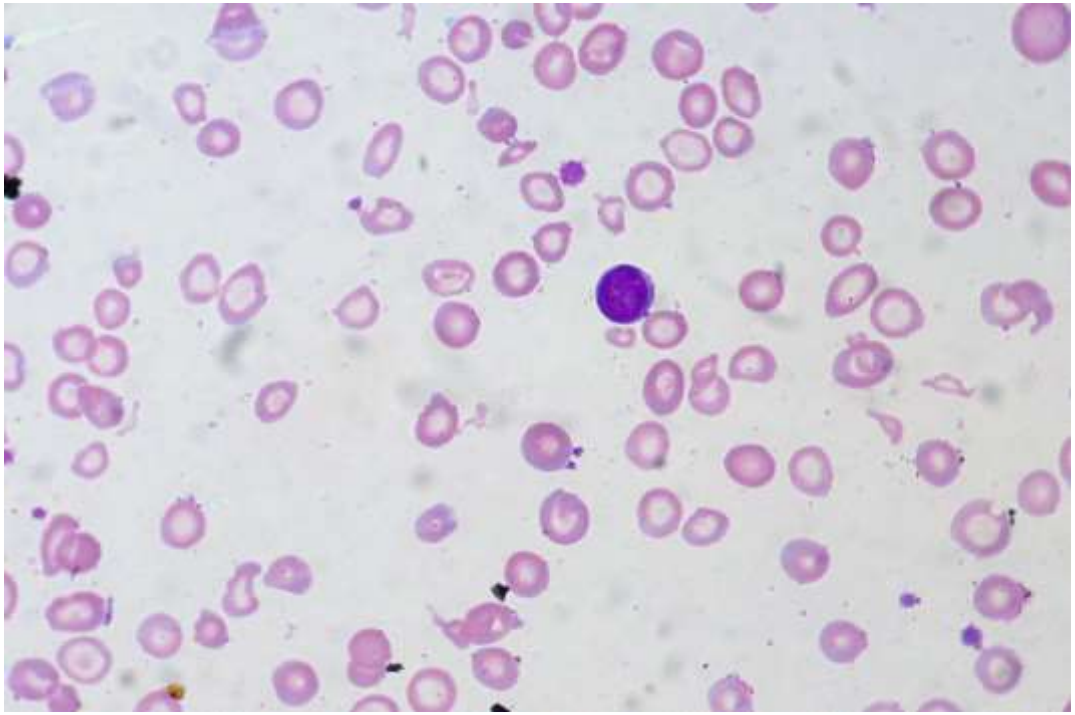
- **хронические кровопотери** (маточные, желудочно-кишечные, почечные, и др.)
- **недостаточное поступление железа** с пищей
- **усиленный расход железа** в период роста и созревания, в период беременности, лактации
- **пониженное всасывание железа** после резекции желудка, части тонкого кишечника, заболеваниях кишечника; синдроме мальабсорбции
- **нарушение обмена и утилизации железа** при инфекциях, интоксикациях, глистных инвазиях
- **обширные хронические очаги инфекции**, быстро растущие опухоли (перераспределительный дефицит)

ЖДА

1-й этап – определение характера анемии

- **Hb↓**
- **MCV↓ (менее 80fl) - микроцитарная**
- **MCH↓ (менее 27pg) - гипохромная**
- **Ret** N/↑ - **норморегенераторная**

Микроскопия : гипохромия, микроцитоз, анизоцитоз

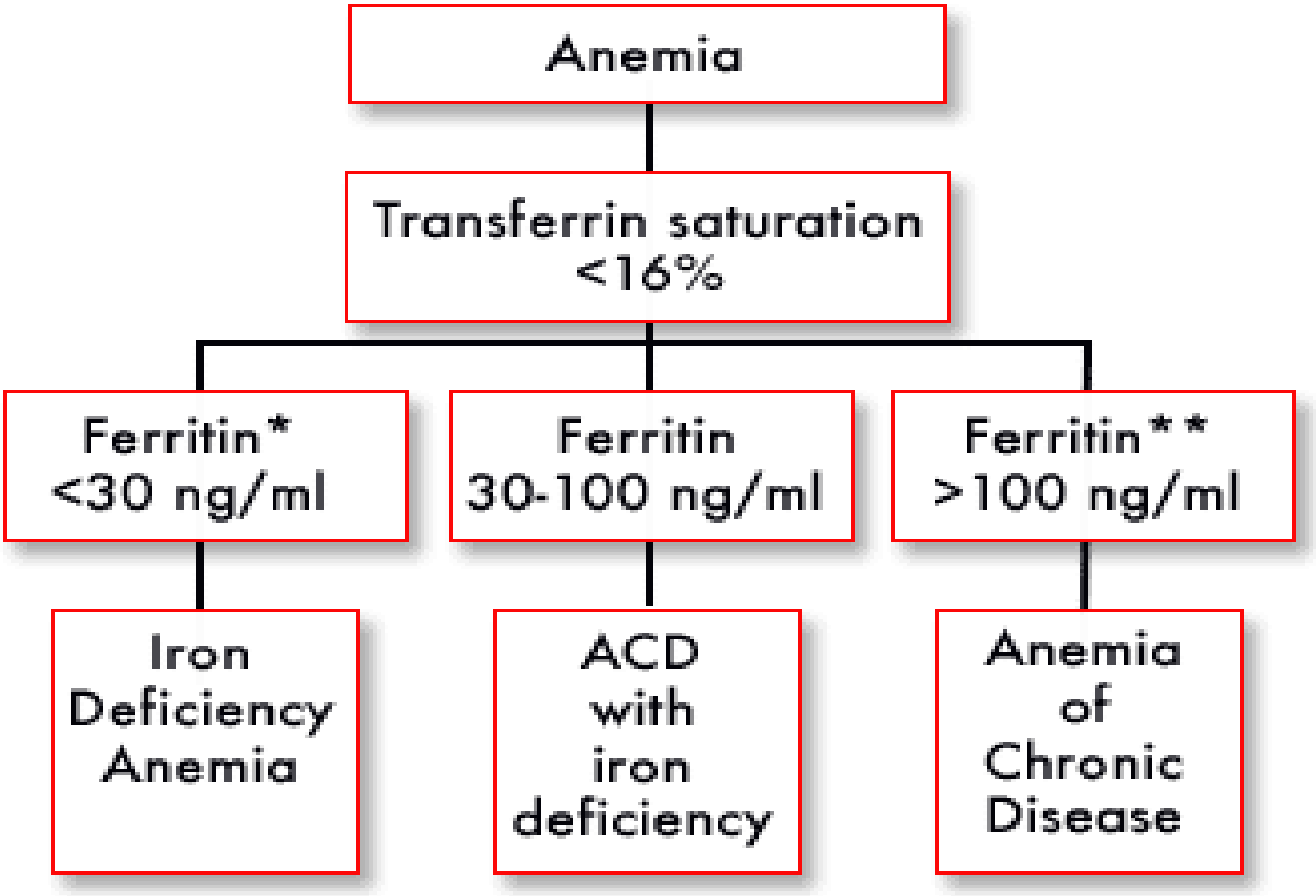


ЖДА: 2-й этап диагностического поиска - лабораторное подтверждение железодефицита

- **СЖ – менее 12 мкмоль/л (чувствительность – 50%)**
- **ОЖСС – более 69 мкмоль/л**
- **НТЖ – менее 17 %**
- **Сывороточный ферритин (СФ) – менее 20 нг/мл**

Диагностика ЖДА по уровню СФ

Blood,2013; 108(4)



Принципы лечения ЖДА

1. **Возместить дефицит железа невозможно без железосодержащих препаратов.**
2. **Терапия должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального приема.**

Показание к парентеральному введению: нарушение всасывания в ЖКТ

3. **Терапия не должна прекращаться после нормализации гемоглобина.**
4. **Гемотрансфузии должны проводиться строго по жизненным показаниям.**

Оптимальный курс терапии[1,2]

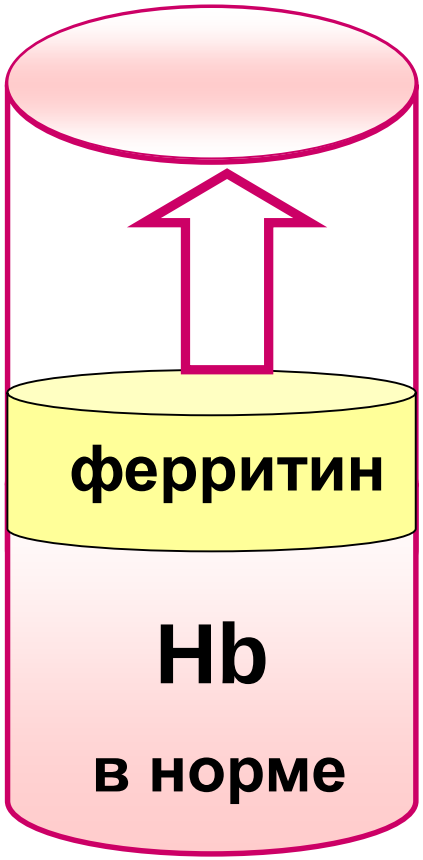
1 – 3

месяца для нормализации уровня Hb

+

3 месяца

для восстановления запасов в печени и предупреждения рецидива анемии



1. WHO Guidline 2001
2. WHO Guidelines, 1989

ВОЗ: список основных лекарственных средств

19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015)

2015

10.1 Антианемические средства

Железо (II)	**таблетки, эквивалентные 60 мг железа**
Железо (II) + фолиевая кислота	**таблетки, эквивалентные 60 мг железа + 400 мкг фолиевой кислоты в период беременности**

http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf

Рекомендации ВОЗ

только Fe^{2+}

- доказанная высокая эффективность
- экономичность

Iron deficiency anaemias: Report of a WHO study group. Geneva, WHO, 1959
WHO Guidelines, 1989
WHO/UNICEF/UNU. Geneva, World Health Organization, 2001
WHO Statement position, 2009
WHO Standarts for maternal and neonatal care, 2006
WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012

Парентеральные препараты железа: 2-я линия терапии после пероральных препаратов

Британский гайдлайн по ведению ЖДА, 2011

«В случаях непереносимости или отсутствия ответа на пероральные формы железа, применяются парентеральные формы железа»[1]

1. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia, UK, 2011 http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/small-bowel-nutrition/guidelines-for-the-management-of-iron-deficiency-anaemia.html

Побочные эффекты парентеральных препаратов железа

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Европейское агентство по лекарственным средствам, 2013[1]:

- Все препараты железа для в/в введения могут вызывать серьезные реакции гиперчувствительности, которые могут летальными.
- Риск повышен у пациентов с аллергией в анамнезе, при иммунных и воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, при наличии в анамнезе астмы, экземы и других атопических аллергий.

Частота[2]

«**Редко (<1 из 1000 человек)**: гиперчувствительность, в т.ч. аллергические или анафилактические реакции, головокружение, гипотензия, потливость, артериальная гипертензия, одышка, диарея, запор, зуд, крапивница, сыпь, миалгия, боль в спине, боль в суставах, судороги, реакции в месте введения, лихорадки, периферические отеки
Не часто (<1 из 100 человек): тахикардия, тошнота, боль в животе и др.»

1. EMA New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines 28 June 2013 EMA/377372/2013
2. Инструкция к препарату Ферроксид, 2015

Особые предосторожности при применении парентеральных препаратов железа

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Европейское агентство по лекарственным средствам, 2013[1]:

- Назначаются только при наличии полного реанимационного оснащения
- При наличии квалифицированного персонала, который может провести лечение анафилактических реакции и немедленные реанимационные мероприятия
- Каждый пациент должен быть под наблюдением не менее 30 минут после инъекции

1. EMA New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines 28 June 2013 EMA/377372/2013

Парентеральные препараты железа: 2-я линия терапии после пероральных препаратов

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Европейское агентство по лекарственным средствам, 2013[1]:

- при невозможности использования пероральных форм[1,2,3]
- высокий риск анафилактических реакций, потенциально опасных для жизни[1,3]
- только при наличии реанимационного оснащения и квалифицированного персонала[1,3]

1. EMA New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines 28 June 2013 EMA/377372/2013
2. http://www.dec.gov.ua/mtd/_zda.html
3. Инструкция к препарату Ферроксид, 2015

Лечение ЖДА

Назначение препаратов железа **per os** в суточной дозе *по* ***элементарному*** $\boldsymbol{Fe^{2+}}$ или $\mathbf{Fe^{3+}}$ (полимальтозный комплекс гидроокиси железа)

80 – 100-150-200-300 мг

2-х валентные препараты железа		
Гино-Тардиферон	сульфат Fe (II) 80 мг и фолиевая к-та 350 мкг	Пьер Фабр, Франция
Сорбифер Дурулес	сульфат Fe (II) 100 мг	Эгис, Венгрия
Ферронал-Белмед	глюконат Fe (II) 35 мг	Белмедпрепараты, РБ
Ферретаб	фумарат Fe (II) 50 мг	Г.Л. Фарма ГмбХ, Австрия
Тотема	глюконат Fe (II) 50 мг	Иннотек, Франция
3-х валентные препараты железа		
Мальтофер- Фол	Fe (III) полимальтозат 100 мг + фолиевая к-та 350 мкг	Вифор, Швейцария
Ферум лек	Fe (III) полимальтозат 100 мг	Лек, Словения
Ферромед	Fe (III) полимальтозат 100 мг	Мед-Интерпласт, РБ

Относительная биодоступность железа

Сульфат железа	**100%**
Глюконат железа	**89%**

HURRELL, The Journal of Nutrition, 2002, 132 (4 Suppl): 806S-812S

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА
по способу введения
Пероральные
Парентеральные
по механизму всасывания
Fe II
Fe III
Органические соли
Неорганические соли
Органические соли
Неорганические соединения
Глюконат (Тотема)
Фумарат (Ферретаб)
Сульфат (Сорбифер, Фенюльс, Актиферрин, Ферро-фольгамма, Ферроплекс, Тардиферон Ферроградумет)
Хлорид (Гемофер)
Сукцинилат (Ферлатум)
Гидроксид железа в комплексе с полимальтозой (Феррум лек, Мальтофер, Биофер)
Венофер
Ферум лек
Феринъект
Ферровир
Космофер
Биодоступность до 10%
Биодоступность до 30-40%

Критерии оценки эффективности ферротерапии

1. Снижение мышечной слабости на ***5-й день;***
2. Ретикулоцитарный криз на ***7-10 день терапии;***
3. Нормализация Hb ***через 4-6 и максимум 8 недель.***
4. Увеличение Hb на 20 г/л через 3 **недели ферротерапии (на 10 г/л на 14-й день!!!!James L Harper, 2018))**.

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

При уровне гепцидина>20мкг/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.*

Причины отсутствия эффекта от пероральной ферротерапии

- Отсутствие истинного дефицита железа (АХЗ, Талассемия, САА)
- Нарушение абсорбции
- Мутации в гене TMPRSS6 – избыточный синтез гепсидина (Finberg K. et al. 2009, J.Schaub, 2011)
- Дефицит микроэлементов и белков, участвующих в обмене железа

Показания к трансфузии эритроцитарной массы определяются:

- Видом анемии, состоянием ССС (компенсация/декомпенсация), уровнем гемоглобина и гематокрита.
- Абсолютное показание – снижение гематокрита менее 21%.
- «При хронических кровопотерях и недостаточности кроветворения в большинстве случаев лишь падение гемоглобина ниже 80г/л, гематокрит ниже 25% является основанием к трансфузии эритроцитов, но всегда индивидуально» Инструкция по преливанию донорской крови и ее компонентов (01.12.2003)

Показания к консультации гематолога при анемическом синдроме

1. АХЗ (симтомы опухолевой интоксикации, дополнительные признаки и соответствующие изменения в ОАК) – исключение гемобластоза.
2. Гемолитическая и апластическая анемии - первичная диагностика, лечение, наблюдение.
3. Мегалобластная анемия - первичная диагностика (при наличии лейкопении и тромбоцитопении!!!).
4. ЖДА - рефрактерность к ферротерапии в течение 8 недель (СФ???).