

**Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины
труда»
имени академика Измерова Н.Ф.
Федерального агентства научных организаций**



Обмен железа и его нарушения

к.м.н. Цидильковская Э.С.

Таблица 1

Потребность в железе у беременных, мг

Показатель	В среднем, мг	Диапазон, мг
Потери железа, не связанные с беременностью	170	150–200
Увеличение объема циркулирующих эритроцитов	450	200–600
Железо плода	270	200–370
Железо плаценты и пуповины	90	30–170
Кровопотеря при родах	150	90–310
Общая потребность в железе во время беременности (кровопотеря при родах не учитывается)	980	580–1340
Общая потребность железа во время беременности и родов (увеличение объема циркулирующих эритроцитов не учитывается)	680	440–1050

Клинические проявления ЖДА

Стадии:

-предлатентный

-латентный дефицит железа

-собственно железодефицитная анемия

Причины дефицита железа

Предлатентный дефицит	Латентный дефицит	Железодефицитная анемия
Быстрый рост (грудные дети, подростки)	Кровопотеря (донорство, гиперменорея, гемодиализ, желудочно-кишечное кровотечение)	Кровопотеря (желудочно-кишечное кровотечение, внутрисосудистый гемолиз, кровопотеря при хирургическом вмешательстве, кровопотери почечные, носовые и др.)
Менструации	Беременность (многоплодная, беременность с перерывом менее 3 лет)	Тяжелые нарушения всасывания (гастрэктомия и резекция желудка, целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника)
Неполноценное питание	Нарушение всасывания	Хронические инфекции
Вегетарианство	Кровопускания по поводу эритремии	Туберкулез
Донорство		Эндокринные заболевания
Занятие спортом		

meduniver.com



Предлатентный дефицит железа

Состояние, которое сопровождается увеличением всасывания железа в желудочно-кишечном тракте.

Клинические симптомы отсутствуют.

Лабораторные показатели остаются в пределах нормы.

Метод, позволяющий определить эту стадию -
радиоизотопный

Латентный (скрытый) дефицит железа

Сидеропенический синдром

- сухость кожи,
- изменения ногтей (ломкость, слоистость, исчерченность, «койлонихии» – ногти ложкообразной формы),
- сглаженность сосочков языка,
- ангулярный стоматит («заеды» в углах рта),
- извращение вкуса и обоняния,
- резкое выпадение, сухость и ломкость волос, ранняя седина
- кариес,
- гиперкератоз,
- мышечная слабость, нарушения глотания, слабость сфинктеров (неудержание мочи при кашле, смехе),
- отставание в физическом и психомоторном развитии детей,
- частые инфекции, увеличение аденоидов,
- пожелтение кожи подошв, ладоней, носогубного треугольника, ушей

Лабораторные показатели

- снижение ферритина,
- снижение концентрации сывороточного железа,
- увеличение содержания трансферрина и растворимых рецепторов для трансферрина,
- увеличение ОЖСС
- эритроцитарные показатели (Hb, RBC, MCV, MCH, MCHC) – в пределах нормы

Собственно железодефицитная анемия

- Сидеропенический синдром
- Гипоксемический синдром
 - слабость,
 - головокружения,
 - обмороки,
 - тахикардия,
 - одышка

признаки анемии

красным выделены
симптомы тяжелых форм

глаза

- пожелтение

кожа

- бледность
- снижение температуры
- пожелтение

легкие

- учащенное дыхание

мышцы

- слабость

кишечник

- изменение
цвета стула

мозг

- усталость
- головокружение
- обмороки

сосуды

- пониженное давление

сердце

- сердцебиение
- боль в груди
- стенокардия
- инфаркт

селезенка

- увеличение



В зависимости от состояния эритропоэтической активности костного мозга различают следующие **стадии ЖДА**:

- регенераторная
- гипорегенераторная

Три степени тяжести ЖДА:

- Легкая – содержание гемоглобина более 90г/л
- Средняя – 70-90 г/л
- Тяжелая – менее 70 г/л

Биохимический анализ крови

тесты феррокинетики:

1) сывороточное железо (СЖ):

женщины — норма 11,5-30,4 мкмоль/л,

при дефиците железа < 11,5 мкмоль/л;

мужчины — норма 13,0-31,4 мкмоль/л,

при дефиците железа < 11,5 мкмоль/л.

2) ОЖСС: *женщины* – норма 44,8-70,0 мкмоль/л,

при дефиците железа > 70,0 мкмоль/л;

мужчины – норма 44,8-70,0 мкмоль/л,

при дефиците железа > 70,0 мкмоль/л

3) процент насыщения трансферрина железом (%НТЖ):

женщины – норма 25-40%, при дефиците железа < 25%,

мужчины – норма 25-50%, при дефиците железа < 25%

4) сывороточный ферритин:

женщины – норма 10-100 нг/мл, при дефиците железа < 10
нг/л;

мужчины – норма 30-200 нг/мл, при дефиците железа < 30
нг/мл

Лабораторные показатели

Регенераторная стадия (гиперпролиферативная)

Костный мозг:

ЖДА

- клеточность нормальная,
- умеренная гиперплазия клеток красного ряда,
- преобладают базофильные и полихроматофильные эритробласты,
- снижено количество сидеробластов – менее 10%
- снижено количество макрофагов с гранулами гемосидерина.

Периферическая кровь:

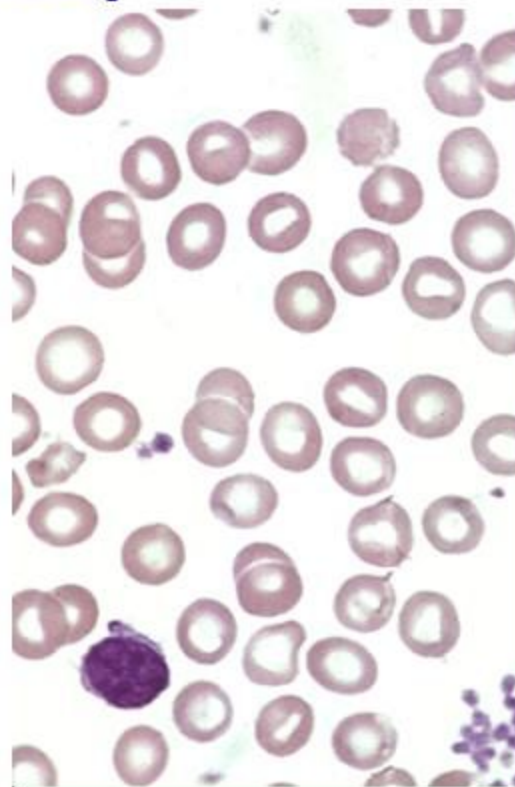
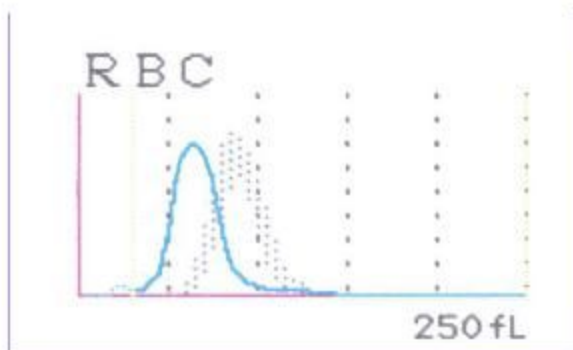
- RBC – в пределах нормы,
- Hb – снижен,
- Ht – снижен,
- MCH – менее 27 пг,
- MCHC – менее 30 г/л,
- MCV – менее 80 фл,
- RDW – норма или повышен

Морфологические признаки: гипохромия эритроцитов, анизоцитоз со склонностью к микроцитозу, могут обнаруживаться единичные мишеневидные эритроциты, овалоциты.

- RET (абс. и %) – в пределах нормы

Картина периферической крови при ЖДА (регенераторная фаза)

RBC $4.58 \times 10^{12}/л$
Hb 76 г/л
MCV 60.9 фл
MCH 16.6 пг
MCHC 272 г/л
RDW 16.0 %



гипохромия , микроцитоз эритроцитов.

Гипорегенераторная стадия ЖДА

- истощение пролиферативной активности костного мозга,
 - количество сидеробластов – снижено,
 - неэффективный эритропоэз – повышен,
 - RBC – снижен,
 - RDW – повышен (смешанный анизоцитоз),
 - анизохромия эритроцитов
 - пойкилоцитоз – незначительный,
 - RET – снижены,
-
- железо – снижено,
 - ферритин – снижен,
 - %насыщения трансферрина железом – снижен,
 - концентрация растворимых рецепторов к трансферрину – повышена,
 - ОЖСС – повышена,
 - свободный протопорфирин эритроцитов - повышен

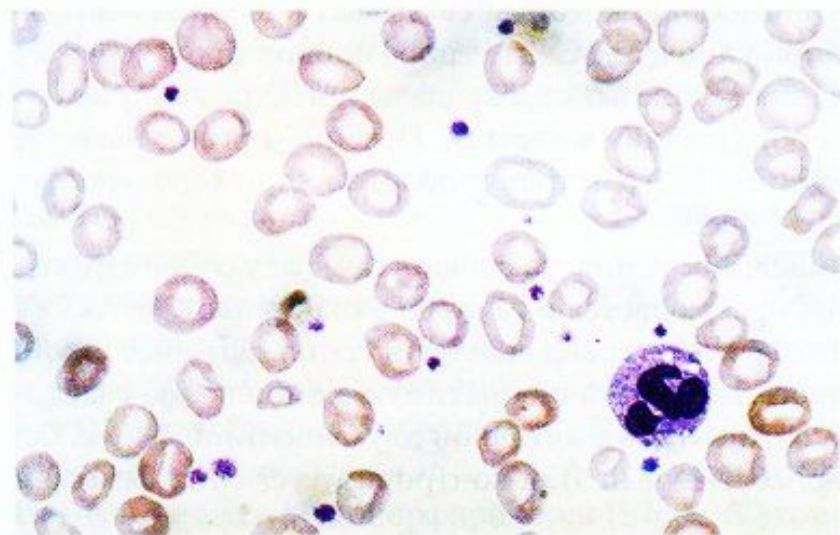


Рис. 24. Периферическая кровь при гипорегенераторной стадии ЖДА. Гипохромия и смешанный анизоцитоз эритроцитов. $\times 900$.

RBC	3,47	$3.8-5.5 \times 10^{12}/л$
Hb	67	130-155 г/л
MCV	74,1	80-95 фл
MCH	19,3	27-31 пг
MCHC	261	30,0-38,0 г/л
RDW	28,1	11,5-14,5%

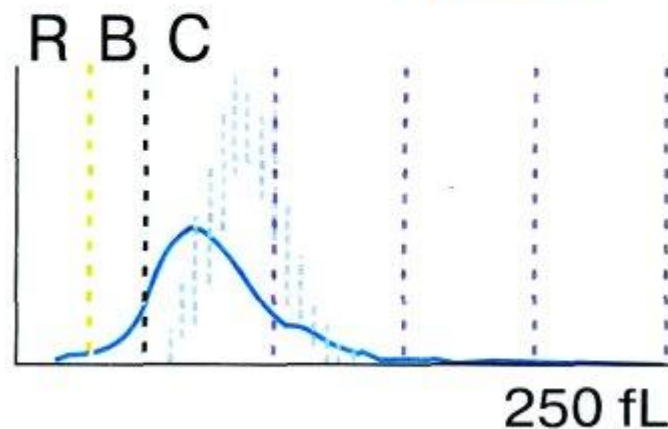


Рис. 23. Железодефицитная анемия. Гипорегенераторная стадия.

Таблица 1. Основные критерии лабораторной диагностики ЖДА

Лабораторные показатели	Норма	Изменения при ЖДА
Морфологические изменения эритроцитов	нормоциты – 68,0%, микроциты – 15,2%, макроциты – 16,8%	микроцитоз сочетается с анизоцитозом, пойкилоцитозом
Цветовой показатель	0,86–1,05	гипохромия, показатель менее 0,85
Количество эритроцитов	женщины – не менее 3,8 млн/мкл, мужчины – не менее 4 млн/мкл	снижено
Железо сыворотки	женщины – 9–30,4 мкмоль/л, мужчины – 11,6–31,3 мкмоль/л	снижено
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови	мужчины – 45–75 мкмоль/л, женщины – на 10–15% ниже, чем у мужчин	повышена
Насыщение трансферрина железом	15–45%	уменьшено
Содержание трансферрина	2–4 мг/л (23–45 мкмоль/л)	увеличено
Содержание ферритина в сыворотке крови	женщины – 12–150 мкг/л, мужчины – 15–200 мкг/л	уменьшено
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците	27–31 пг	менее 26 пг
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците	33–38 г/дл	менее 32 г/дл
MCV – средний объем эритроцита	80–95 мкм ³ (или фл)	менее 80 фл
RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов	11,5–14,5%	в пределах нормы или увеличен

Принципы рациональной терапии ЖДА:

1. Основа лечения – препараты солевого железа per os; ЖДА невозможно купировать только диетой, богатой железом, т. к. из пищи в тонкой кишке всасывается 2-2,5 мг железа в сутки, а из препаратов – в 10-15 раз больше.
2. Этапность лечения – 2 этапа (3-5 мес.):
 - 1) купирование анемии (от начала терапии до нормального уровня Hb – обычно 4-6 недель)
 - 2) «терапия насыщения» — восполнение депо железа в организме (8-12 недель — по 30-60 мг ЭЖ/сут).

Правильный расчет лечебной и профилактической дозы по элементарному железу (ЭЖ): лечебная доза рассчитывается по содержанию элементарного железа в препарате и для взрослого весом 70-80 кг составляет 100-200 мг ЭЖ

Основные препараты железа для перорального приема:

«Ферроплекс»: 1 таблетка = 10 мг ЭЖ, «Ферроцерон»: 1 таблетка = 40 мг ЭЖ, «Феррокальм»: 1 таблетка = 44 мг ЭЖ; пролонгированные формы (1-2 раза/сут): Ферроградумет»: 1 таблетка = 105 мг ЭЖ; «Мультирет»: 1 таблетка = 105 мг ЭЖ; «Тардиферон»: 1 таблетка = 80 мг ЭЖ; «Сорбифер»: 1 таблетка = 100 мг ЭЖ.

4. Лечение сочетают с одновременным применением аскорбиновой кислоты (0,3-0,5 г на прием), которая в 2-3 раза повышает всасывание железа в кишечнике; целесообразны также антиоксиданты и витамин В6.

5. Оптимально принимать препарат железа за 30 мин до еды, при плохой переносимости – через 1 час после еды, не разжевывая, запивая водой, можно фруктовыми соками без мякоти, но не молоком (кальций молока тормозит всасывание железа); для детей можно использовать сиропы — «Ферринсол», «Гемофер», «Интрофер».

6. Парентерально препараты железа используются по показаниям: синдром мальабсорбции; резекция желудка; резекция верхнего отдела тонкой кишки («Феррум-лек», «Эктофер», «Фербитол»).

7. При уровне гемоглобина < 70 г/л показано переливание эритроцитарной массы.

8. Критерии излеченности:

А) повышение уровня ретикулоцитов на 5-7 день от начала ферротерапии

Б) повышение уровня гемоглобина с 3 (и раньше) недели лечения и восстановление его к 6-ой

В) нормализация показателей СФ, СЖ, ОЖСС, %НТЖ по окончании курса лечения.

9. Профилактический курс ферротерапии – приём препарата по 30-40 мг ЭЖ/сутки в течение 4-6 недель (тардиферон по 1 таблетке в 2 дня и др.)

Анемии хронических заболеваний (АХЗ)

- **Инфекционно-воспалительные процессы**
(острый и хронический пиелонефрит, бактериальный эндокардит, туберкулез, нагноительные заболевания легких, вирусный гепатит)
- **Неинфекционно-воспалительные заболевания** (ревматоидный артрит, болезнь Крона, саркоидоз)
- **Первичные и метастатические опухоли**

Патофизиологические факторы , участвующие в развитии АХЗ:

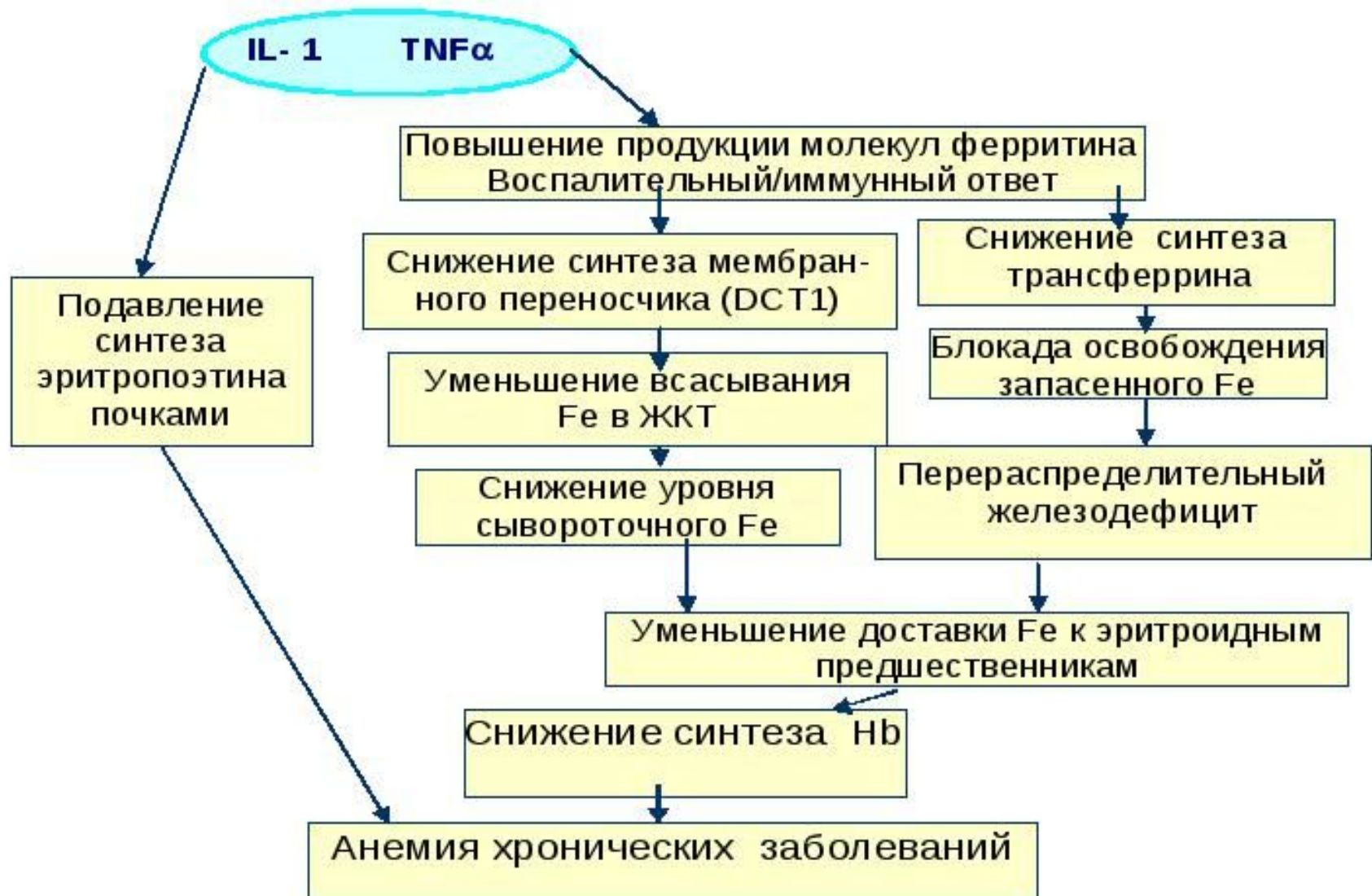
- Влияние провоспалительных цитокинов
- Воздействие гепсидина
- Низкая продукция эритропоэтина
- Ингибция эритропоэза
- Укорочение продолжительности жизни эритроцитов

Патогенез АХЗ

- Активация иммунной системы индуцирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6), интерферонов.
- ИЛ-6-индуктор синтеза гепсидина в печени ведет к нарушению метаболизма железа (гипоферремия, гиперферритинемия, избыток железа в макрофагах тканей и органов), развитию перераспределительного или функционального дефицита железа, снижению доставки железа к эритрокариоцитам костного мозга, нарушению эритропоэза и развитию анемии

Патогенез АХЗ

основное значение имеет абсолютный или относительный дефицит эндогенного эритропоэтина (эЭПО).



Лабораторные показатели

Костный мозг: N/снижение (редко повышение) количества

эритрокариоцитов, сидеробластов и макрофагов с гранулами гемосидерина

Периферическая кровь:

- анемия нормохромная нормоцитарная (реже гипохромная),
- ретикулоциты – N/снижены, ретикулоцитарный индекс продукции снижен, протопорфирин в эритроцитах – повышен.

Изменения метаболизма железа характеризуются

перераспределительным дефицитом железа:

- снижение сывороточного железа, ОЖСС,
- трансферрина, НТЖ;
- повышение сывороточного ферритина,
- нормальное содержание TfR в крови.

RBC	1,86	$3,8-5,5 \times 10^{12}/л$
Hb	54	130-155 г/л
MCV	94,1	80-95 fl
MCH	32,1	27-31 пг
MCHC	331	30,0-38,0 г/л
RDW	14,1	11,5-14,5%

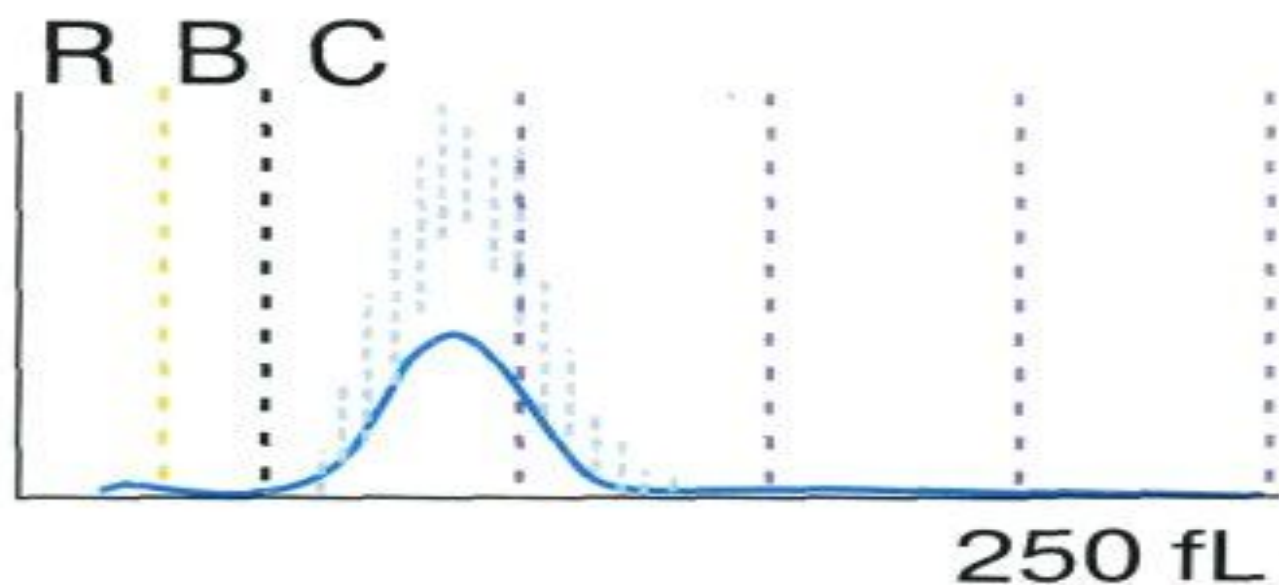


Рис. 31. Кровь больного с анемией хронических заболеваний (хронический вирусный гепатит С).

Одним из отличительных признаков анемии при хроническом воспалительном заболевании от ЖДА является

нормальное содержание трансферриновых рецепторов в крови.

**Таблица 3. Дифференциальный диагноз
ЖДА и анемии при хронических
заболеваниях**

Показатели	Норма	ЖДА	Анемия при хронических заболеваниях
Железо сыворотки (мг/мл)	70–90	30	50
Железосвязывающая способность (мкг/100 мл)	250–400	450	< 200
Насыщение железом (%)	30	7	15
Ферритин сыворотки (мкг/л)	20–250	10	150
Запасы железа в костном мозге	В норме	Не выявляются	Увеличены

Дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ

	РВС	НЬ	МСУ	МСН	МСНС	РДМ	Регенераторный индекс	Эритроциты - индекс	Ретикулоциты	Трансферрин	Насыщенность трансферрина	Ферритин	ТТТ	ФНО (ТНФ)
ЖДА регенераторная стадия	N	↓	↓	↓	↓	↓	N	↑	↓	↑	↓	↓	N	N
ЖДА гипорегенераторная стадия	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	N	N
Анемия хронических заболеваний	↓	↓	N	N	N	N	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑

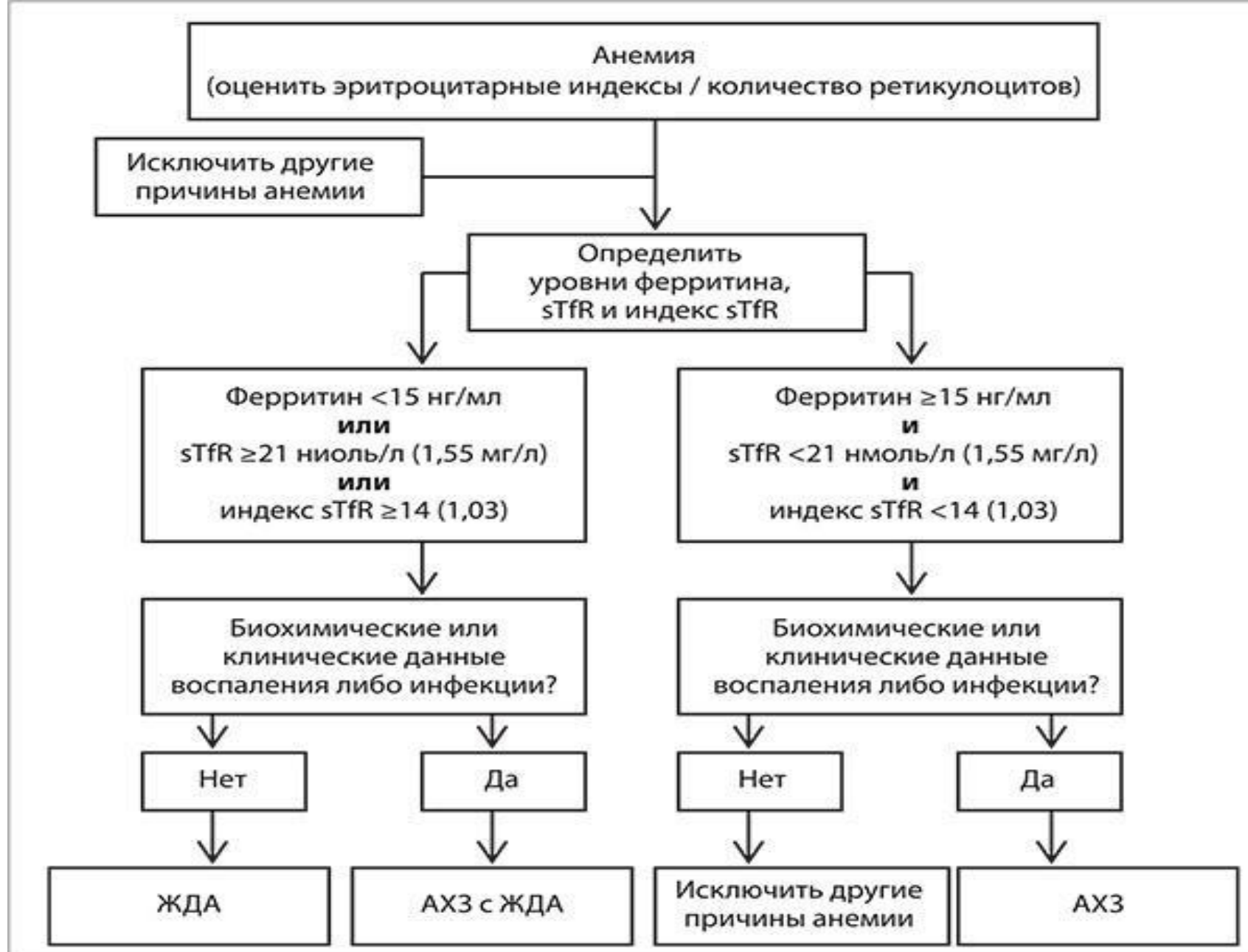


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний, ЖДА и анемии хронических заболеваний с ЖДА

Примечание: АХЗ – анемия хронических заболеваний.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
АХЗ, ЖДА И ИХ СОЧЕТАНИЯ (ПО ДАННЫМ (15))

Таблица 2

Содержание в сыворотке крови	АХЗ	ЖДА	АХЗ и ЖДА
Железо	Понижение	Понижение	Понижение
Трансферрин	Понижение или норма	Повышение	Понижение
Насыщение трансферрина	Понижение	Понижение	Понижение
Ферритин	Норма или повышение	Понижение	Понижение или норма
Уровень растворимых рецепторов трансферрина	Норма	Повышение	Норма или повышение
Уровень цитокинов	Повышение	Норма	Повышение

Перегрузка железом

Патогенетические механизмы:

1. свободные ионы железа обладают прямым токсическим действием на ферменты окислительно-восстановительных систем клеток;
2. избыточное отложение железа в форме ферритина и гемосидерина приводит к перегрузке и повреждению лизосом, лизосомальные ферменты, освобождающиеся при этом, вызывают повреждение органелл и клеточных структур;
3. электронный перенос на свободных ионах железа (Fe^{3+}/Fe^{2+}) приводит к образованию свободных радикалов, которые индуцируют перекисное окисление липидов с повреждением лизосомальных мембран;
4. свободные ионы железа прямо стимулируют синтез коллагена и вызывают фиброз поврежденных органов

I гемохроматоз

Классификация заболеваний, связанных с перегрузкой железом

Первичный гемохроматоз

HFE-связанный гемохроматоз (тип 1)

TfR2-связанный гемохроматоз (тип 3)

HJV-связанный гемохроматоз (тип 4)

Ювенильный гемохроматоз (HJV-связанный) (тип 2А)

Ювенильный гемохроматоз (гепсидин-связанный) (тип 2Б)

Вторичный гемохроматоз

Неэффективный эритропоэз (β -талассемия, сидеробластная анемия)

Хронические гемолитические анемии (дефицит пируваткиназы, серповидно-клеточная анемия)

Гипопластические анемии (ХПН, апластические анемии)

Другие

Перегрузка железом в результате длительного приема препаратов железа

Наследственная атрансферринемия

Наследственная ацерулоплазминемия

Неонатальный гемохроматоз

Хронические заболевания печени (алкогольная болезнь печени)

Кожная порфирия

Множественные гемотрансфузии

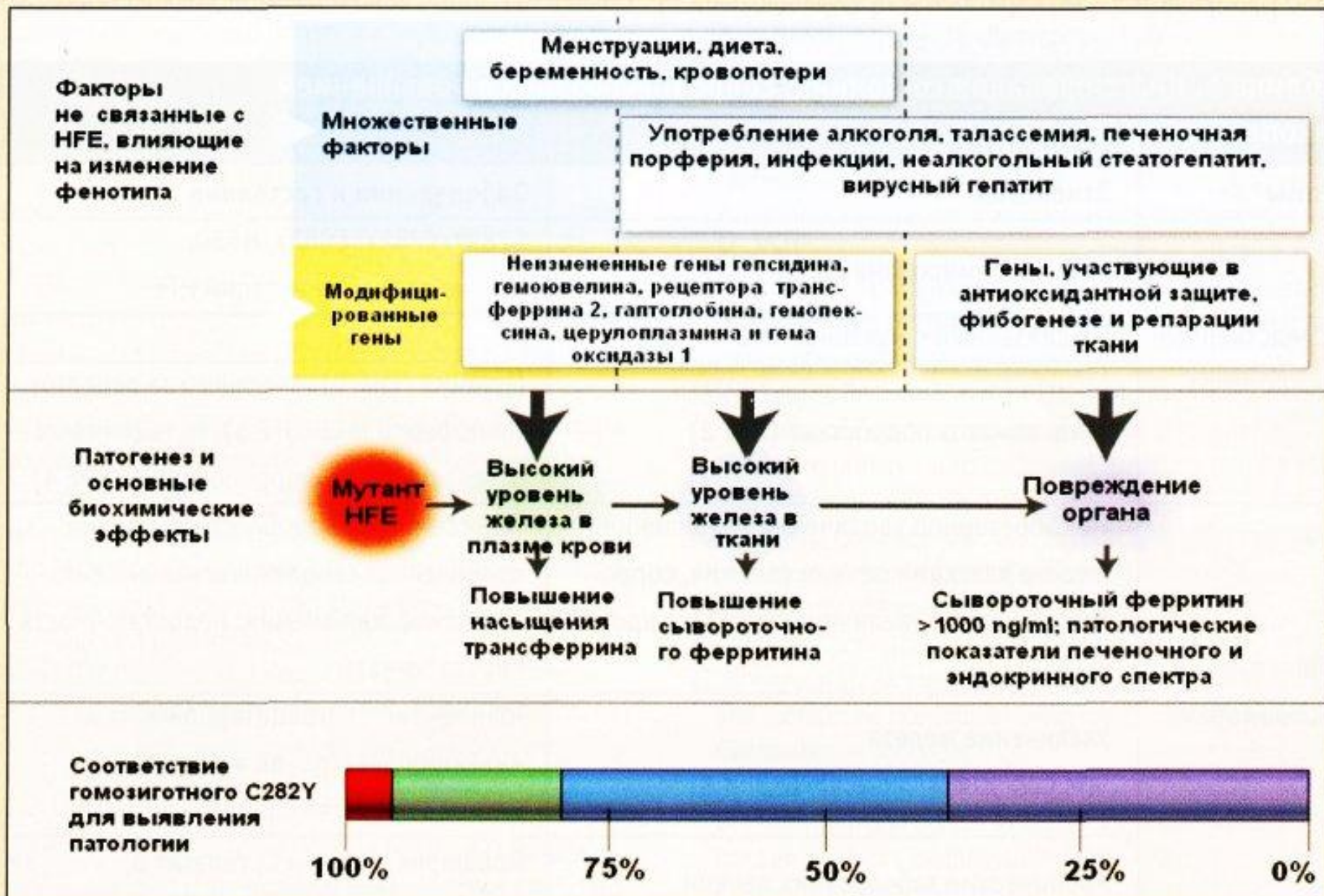
Наследственный HFE-связанный гемохроматоз

- 2 основных типа мутаций – ***C282Y*** и ***H63D***.

Числа 282 и 63 обозначают расположение дефектов в HFE-гене, который находится в 6-й хромосоме.

- Наследование двух мутаций C282Y от каждого из родителей, очень высокий шанс развития гемохроматоза - 95% всех больных.
- Наследование одной мутации C282Y от одного родителя и одной мутации H63D от другого родителя - 3% больных гемохроматозом.

Рисунок 2. Многофакторная структура патогенеза HFE гомозиготного гемохроматоза. Адаптировано из [14]



Первичный (наследственный) гемохроматоз

обычное поступление железа с пищей

нарушение метаболизма

неконтролируемая абсорбция Fe клетками оболочки

ЖКТ



отложение Fe в коже, суставах, печени,
поджелудочной железе, сердце, гипофизе



повреждение клеток и разрастание соединительной
ткани

Вторичный гемохроматоз

Развивается при повышенном поступлении железа в организм

виды вторичного гемохроматоза:

- посттрансфузионный (возникает после массивных неоднократных переливаний крови);
- алиментарный (сопровождает хронические заболевания печени);
- метаболический (связан с нарушением метаболизма при талассемии, вирусных гепатитах, порфирии, тромбозе протока поджелудочной железы, онкозаболеваниях);
- смешанный (возникает при некоторых разновидностях анемии и талассемии).

Формы гемохроматоза по преобладающим клиническим признакам:

1. гепатопатическая (медленно прогрессирующая);
2. кардиопатическая (быстро прогрессирующая);
3. эндокринологическая (с молниеносным течением).

Симптомы

От начала болезни до появления выраженных симптомов проходит несколько лет. В это время прослеживается несколько стадий:

1. Состояние без перегрузки организма железом.
2. Фаза перенасыщения железом, но без ярко выраженных симптомов.
3. Явно выраженное заболевание.

Основные признаки в начале заболевания — **слабость, снижение веса, утомляемость, боли в районе печени, в суставах, у мужчин — исчезновение либидо.**

Главный признак - **изменение цвета кожи** бледно-серая, сухая, затем всё более темнеет вплоть до коричневого (бронзового) цвета.

Степень окрашенности зависит от длительности болезни.

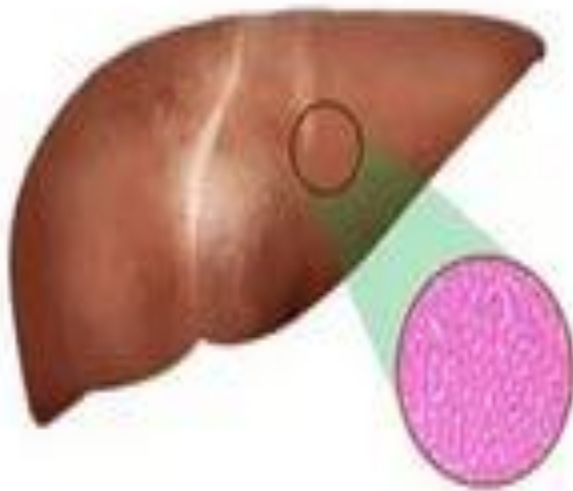


На ранних стадиях гемохроматоза преобладают характерные симптомы поражения одного из органов (чаще всего это цирроз печени), в дальнейшем появляется смешанная картина симптомов.

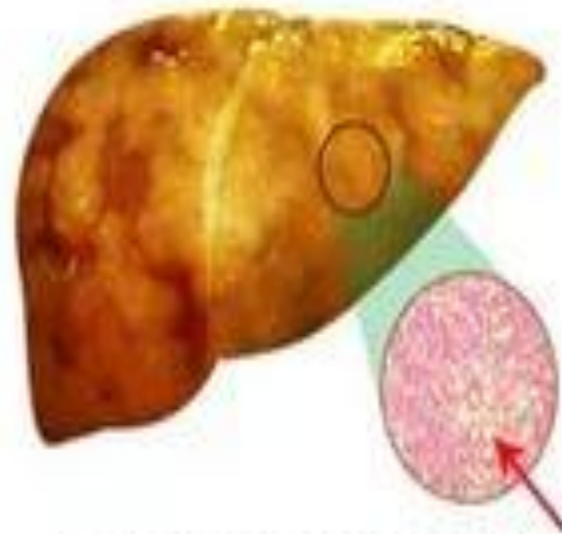
У 80% больных наблюдаются начальные признаки сахарного диабета — усиленная жажда и полиурия.

Изменение цвета кожи, наличие цирроза и диабета — классическая триада при гемохроматозе.

Hemochromatosis



Healthy Liver



Hemochromatosis Liver

Развиваются артропатии, чаще суставов кисти, реже — более крупных суставов, сопровождающиеся упорными болями.

Поражение суставов характерно для пациентов старше 50 лет.

Появляются признаки поражения сердца — аритмия, сердечная недостаточность. Это часто бывает причиной смерти среди молодых пациентов.

Осложнения в течении гемохроматоза

- печеночная недостаточность.
- у трети больных - рак печени,
с возрастом эта вероятность увеличивается.
- инфаркт миокарда,
- кровотечение из вен пищевода или желудка,
- повышенная восприимчивость к различным инфекциям
и развитие сепсиса,
- диабетическая кома.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании:

- характерных симптомов,
- определении величины метаболизма железа,
- результатов биохимического анализа крови
- биопсии печени
- генетического анализа.

Наиболее доступным исследованием на определение перегрузки железом является оценка уровня **ферритина** и **индекса насыщения трансферрина**. Если они превышает допустимые значения, то необходимо провести **генетический анализ на наличие генной мутации**.

Наследственный гемохроматоз (НГХ) - мутации гена белка

HFE

- резкий дефицит гепсидина,
- заболевание проявляется очень рано быстро нарастающей перегрузкой организма железом
- развитие сахарного диабета,
- аритмия и сердечная недостаточность,
- катаракта,
- фиброз печени.

Течение крайне тяжелое и без своевременной терапии регулярными кровопусканиями и хелаторами железа возможен летальный исход в возрасте до 30 лет.

Симптомы избытка железа

■ окрашивание в жёлтый оттенок кожи, языка, нёба и склер

■ увеличение печени

■ зуд

■ худоба, бледность, нарушения сердечного ритма

■ слабое состояние

■ пигментация на ладонях и в местах старых рубцов, в области подмышек

Симптомы недостатка железа

■ слабость, бледность, головные боли

■ утомляемость, повышенная возбудимость, депрессия

■ учащённое сердцебиение, боли в области сердца

■ частые инфекционные заболевания



Содержание железа в продуктах (в мг на 100 г)



Печень свиная



Лёгкие



Яичный желток



Говядина



Курица



Баранина



Белые грибы сушёные



Капуста морская



Какао



Чечевица



Гречка



Фасоль

Суточная норма железа

Мужчины - 8 мг, юноши - 11 мг, девушки - 15 мг, женщины - 18 мг