

**«Актуальные вопросы терапии:  
нефрология, ревматология - памяти  
профессора А.И. Дядыка»**

**III Республиканская Научно-практическая конференция  
Донецк, 19 марта 2021 г.**

**Анемии при хронических  
заболеваниях. Диагностика. Лечение.**

**Л.И. Кардашевская , доцент кафедры внутренних  
болезней №3, к.мед.н., Донецкий национальный  
медицинский университет им. М.Горького**

# Анемия (критерии ВОЗ)

- **Нв ниже 120 г/л** для женщин репродуктивного возраста и детей старше 6 лет;
- **Нв менее 110 г/л** у беременных и у детей в возрасте до 6 лет;
- **Нв ниже 130 г/л** для мужчин.

Степень анемии	Критерии ВОЗ, Нв (г/дл)
0-норма	$\geq 11$
1-легкая	9,5-10,9
2-умеренная	8,0-9,4
3-выраженная	6,5-7,9
4-угрожающая	$< 6,5$

## 2 этапа диагностики анемии

- I этап – определение патогенетического варианта (осуществляет лаборатория);
- II этап – диагностика основного заболевания (лечащий врач).

# Эритроцитарные индексы

- **MCV** – ср. объем эр., измеряется в фемтолитрах (фл).
- Нормоцит - 80-100 фл;
- **Микроцит** - < 80 фл;
- Макроцит - >100 фл.
- **MCH** характеризует ср. сод-ние Hb в отдельном эр. и отражает массу Hb в «среднем» эритроците. Аналогичен ЦП. Измеряется в пикограммах (пг).
- **MCHC** отражает концентрацию Hb в «среднем» эритроците, т.е. отношение содержания Hb к V клетки и характеризует степень насыщения эр. гемоглобином в процентах. Как хар-ка клетки, **MCHC** в клетке весьма стабильный параметр.
- **RDW** явл. мерой различия эр-в по объему (анизоцитоза) и характеризует колебания объема эритроцитов.

# Классификация анемий по цветному показателю

- **Гипохромные** (0,85 и ниже)
- **Нормохромные** (0,86-1,05)
- **Гиперхромные** (1,06 и выше)

## Определение ЦП

ЦП=Гемоглобин (г/л) x 3/первые три цифры количества эритроцитов

***О гипохромии эритроцитов*** свидетельствуют:

- ц.п. менее 0,85
- среднее содержание Hb в эритроците менее 28 пг,
- средняя концентрация Hb в эритроците менее 29,0 г/дл.

***О микроцитозе говорят***, когда:

- средний диаметр эритроцита менее 7 мкм,
- средний объем эритроцита — менее 80 фл.

# Классификация анемии по среднему объему эритроцитов (MCV)

Микроцитарная (MCV <80)	Нормоцитарная (MCV 80-100)		Макроцитарная (MCV >100)	
<p><b>В основе – всегда дефицит железа</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- железodefицитная анемия</li> <li>- анемия хронических заболеваний</li> <li>- другие редкие анемии (талассемия, сидеробластная)</li> </ul>	<p><b>С увеличением эритропоэза в костном мозге</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- гемолиз</li> <li>- острая кровопотеря</li> </ul>	<p><b>Со снижением эритропоэза</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- лейкоз</li> <li>- миелома</li> <li>- апластическая анемия</li> </ul> <p><b>Нарушения синтеза эритропоэтина</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- болезни почек</li> <li>- болезни печени</li> <li>- хронические заболевания</li> </ul>	<p><b>Мегалобластная</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- В12-дефицитная анемия</li> <li>- Фолиеводефицитная анемия</li> <li>- Лекарства и токсины,</li> </ul>	<p><b>Немегалобластные</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- алкогольная висцеропатия</li> <li>- заболевания печени</li> <li>- ХОБЛ</li> <li>миелодиспластический синдром</li> </ul>

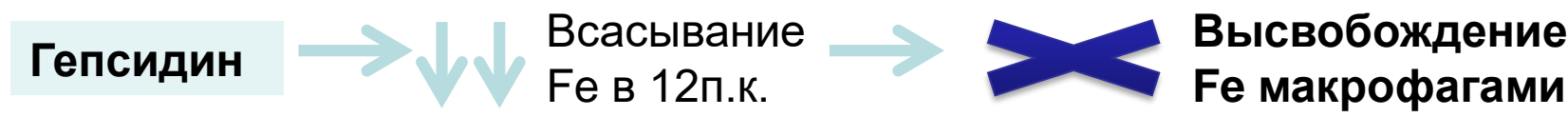
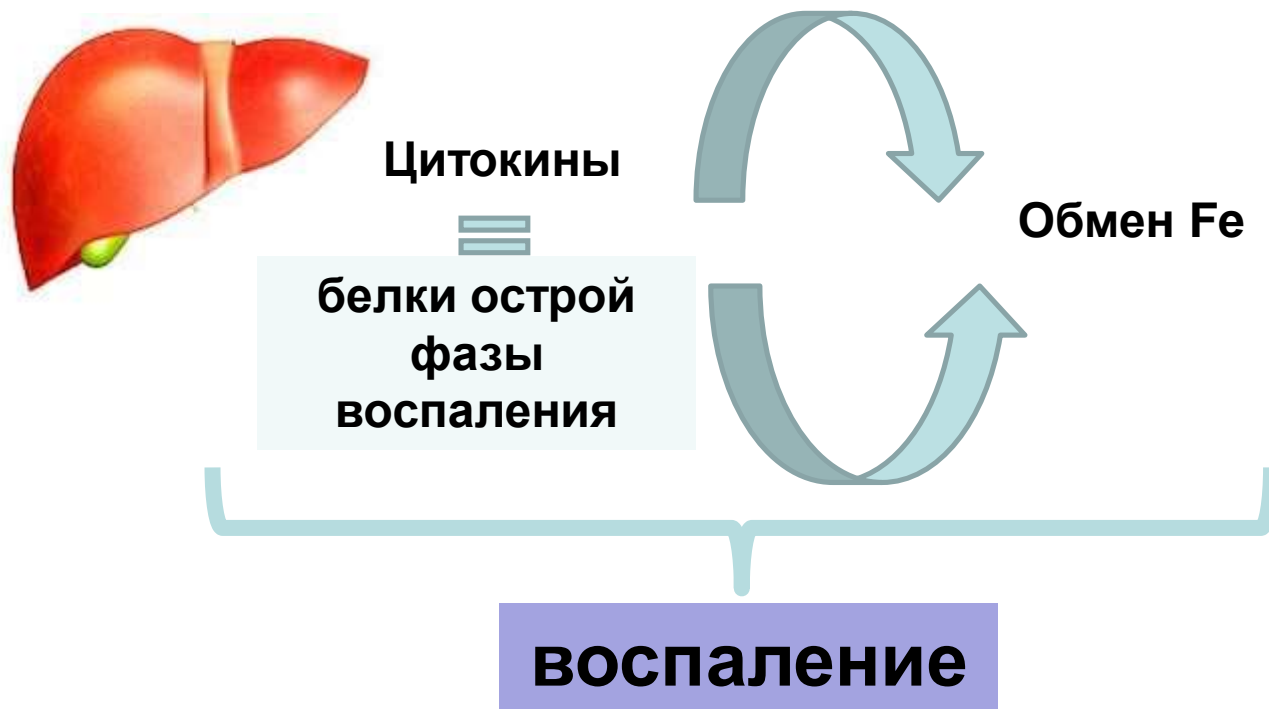
# Патогенетические варианты анемий

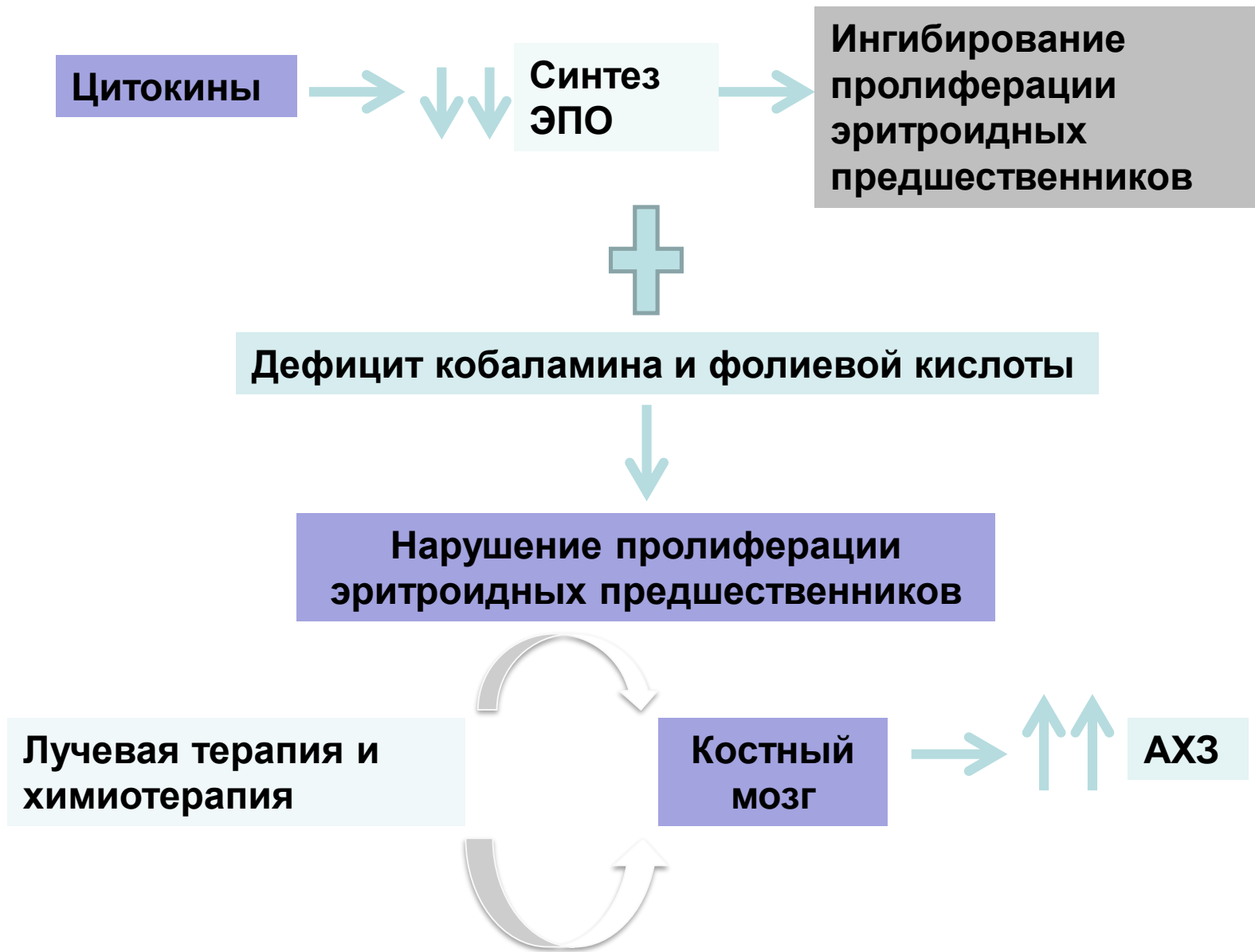
- железодефицитные анемии;
- сидероахрестические (железонасыщенные) анемии;
- ***железоперераспределительные анемии;***
- В12– дефицитные и фолиеводефицитные анемии;
- гемолитические АН;
- анемии при костномозговой недостаточности;
- анемии при уменьшении объема циркулирующей крови;
- анемии со смешанным механизмом развития.



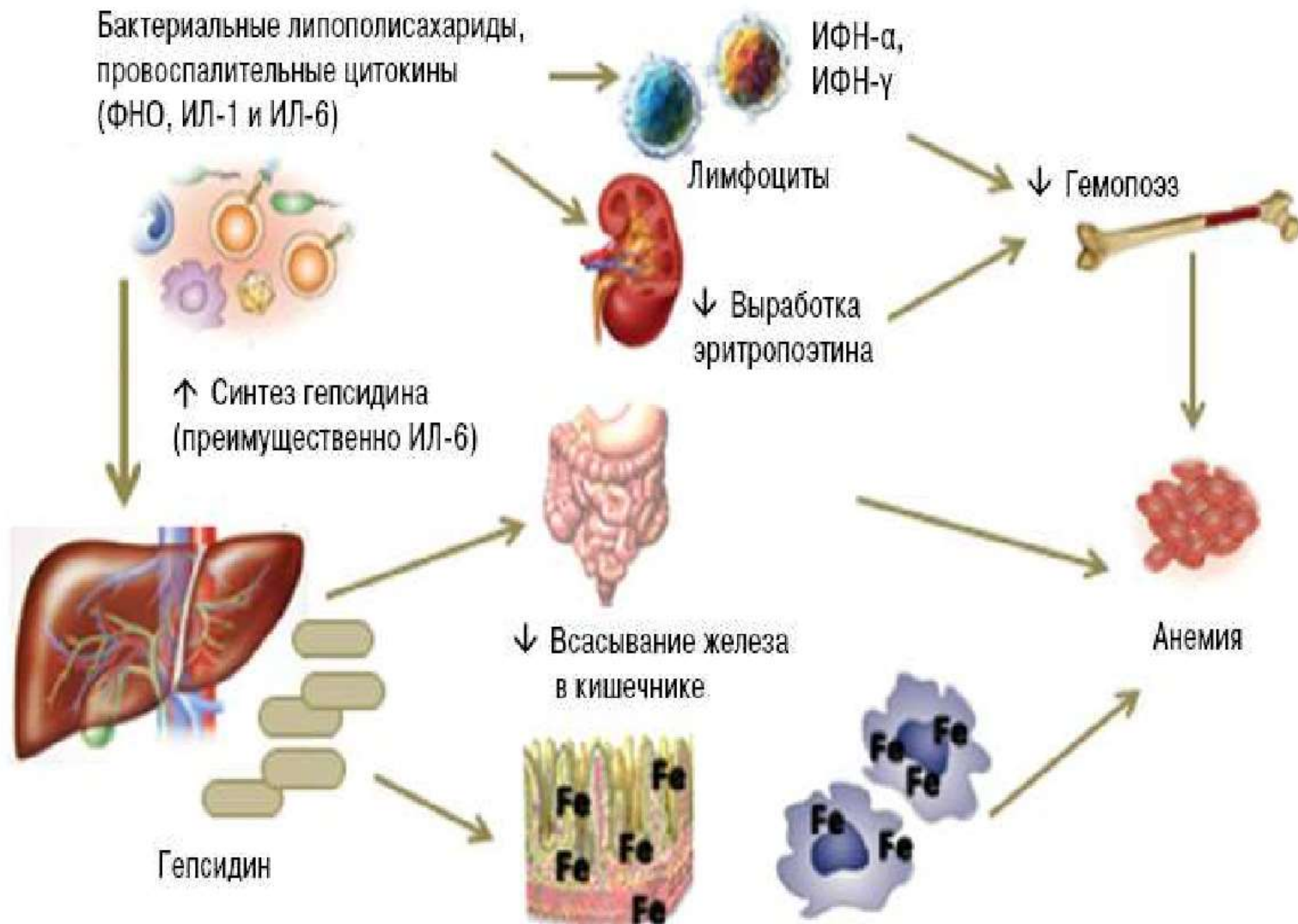
# Анемия хронического заболевания (АХЗ)

- Анемии при хрон. заб-х (инфекционных, blastomных и воспалительных), называются **анемиями перераспределения** (Fe в клетки макрофагальной системы), сопровождающиеся **сниженной продукцией эритроцитов и нарушенной реутилизацией Fe**.
- АХЗ (анемия воспаления, цитокин-индуцированная анемия) развивается в результате иммунных нарушений.
- Поскольку истинного дефицита Fe при этих анемиях не наблюдается, оправданно говорить о **железоперераспределительных анемиях**.





Бактериальные липополисахариды,  
провоспалительные цитокины  
(ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6)



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

# Анемии хронических заболеваний

Выявление причины					
ХБП	Онкологические заболевания	Системные заболевания соединительной ткани	Эндокринные заболевания	ХСН	Хронические воспалительные заболевания
заболевания лежащие основе ХБП: -сахарный диабет, -артериальная гипертензия, -хронический -гломеруло нефрит, -пиелонефрит	-рак различной локализации -указания на -химио- и лучевую терапию	-ревматоидный артрит -системная красная волчанка -системная склеродермия -синдром Гудпасчера и т.д.	-Гиперпара тиреоз -гипотиреоз -гипопитуитаризм -сахарный диабет	-ИБС -клапанные пороки сердца -алкогольная кардиопатия -нарушения ритма -кардиомиопатии	-инфекционный эндокардит -туберкулез -сепсис -гепатит - хронические нагноительные заболевания и т.д.
мочевина, креатинин, УЗИ почек, конс. уролога, нефролога	-СОЗ - онкомаркеры	-СОЗ -СРБ, РФ, ФНО -ANA, AMA	ТТГ, Т3, Т4, АТ к тиреоглобулину глюкоза крови, гликированный Нв,-ЩФ, Фосфор, Са, АКТГ	-ЭКГ -ЭХО-КГ	СОЗ, СРБ Вич, маркеры гепатита прокальцитонин ЭХО КГ рентген грудной клетки

# Диагностика АХЗ

- Умеренная нормохромная и нормоцитарная анемия;
- Уровень Hb редко ниже 70 г/л;
- Основа диагностики – наличие длительно текущего хронического заболевания (опухолевого, инфекционно-воспалительного, аутоиммунного)



*Абсолютный  
(истинный)  
дефицит железа*



**Перераспределительный**

**Отличие абсолютного дефицита от перераспределительного:**  
назначение железа приводит к быстрому потреблению эритроидными клетками-предшественниками и активирует эритропоэз, компенсируя анемию

## Диагностика АХЗ

- *Наличие увеличенных запасов железа в макрофагах костного мозга;*
- *высокий уровень ферритина в сыворотке;*
- *сниженная общая железосвязывающая способность плазмы позволяют исключить дефицит железа как причину анемии.*
- ***NB! Не все гипохромные анемии являются железодефицитными!***

## Диагностика АХЗ

- АХЗ необходимо также исключить в случаях, когда пероральная ферротерапия в течение 4 недель не привела к повышению НЬ >10 г/л.
- С этой целью определяют биохим. показатели обмена железа с расчетом коэфф. насыщения трансферрина железом ( НТЖ) и концентрации сывороточного ферритина (СФ).
- Следует учитывать, что уровень СФ повышается в условиях воспаления (острые и хронические инфекции, болезни печени, аутоиммунные и онкологические заболевания), что может маскировать наличие дефицита **Fe**.



# Рекомендовано!

- Сывороточный ферритин (апоферритин) достаточно точно отражает общий уровень ферритина в организме  
«Парадоксальное повышение ферритина»:
- Паранеопластические процессы – маркер опухоли
- Воспаление, некрозы, ревматические процессы – белок острой фазы.

*Т.е. дефицит железа может быть замаскирован!*

- 
- Если **СРБ** повышен более **10 мкг/л**, то дефицит железа констатируется *при ферритине менее 50* мкг/л (норма менее 15 мкг/л).
- Определение насыщения трансферрина железом («растворимый» рецептор трансферрина.)

*Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемий хронических болезней 2014 год*

# Значение ферритина в диагностике анемии

- Сывороточный ферритин (апоферритин) достаточно точно отражает общий уровень ферритина в организме
  - «Парадоксальное повышение ферритина»:
- Паранеопластические процессы – маркер опухоли
- Воспаление, некрозы, ревматические процессы – белок острой фазы.
- *Т.е. дефицит железа может быть замаскирован!*
- *Поэтому при повышенном уровне СРБ (>10 мкг/л) дефицит Fe констатируется при СФ <50 мкг/л.*

# Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии (ЖДА), анемии хронических заболеваний (АХЗ) и их сочетания.

Показатель	АХЗ	ЖДА	Сочетание АХЗ и ЖДА
Гемоглобин	Снижен	Снижен	Снижен
Уровень железа в сыворотке крови	Снижен	Снижен	Снижен
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС)	Снижена	Повышена	
Насыщение трансферрина	Снижена	Снижена	Снижена
Уровень ферритина в сыворотке крови	В норме или повышен	Снижен	Повышен
Уровень растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке крови (sTfR)	В норме	Повышен	В норме или повышен
Соотношение растворимых рецепторов к трансферрину к log ферритина (индекс sTfR)	В норме NC (соотношение < 1)	Повышен (соотношение > 2)	Повышен (соотношение > 2)
Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови*	Повышен	В норме	Повышен
Уровень гепсидина	Повышен	Снижен	

# Необходимость лечения АХЗ:

1. Анемия может быть опасна сама по себе, требуя увеличения сердечного выброса для поддержания системной оксигенации.
  2. Анемия ассоциируется с усугублением клинических проявлений, более быстрым прогрессированием, худшим прогнозом при различных состояниях (например, при сердечной недостаточности).
- **Принцип 1:** Лечение основной болезни – лучший метод решения проблемы АХЗ.
  - **Принцип 2:** Когда эффективное лечение основной болезни невозможно, необходима альтернативная стратегия.

# Принципы ведения пациента с анемией хронического заболевания

- Лечение основного заболевания
- Рекомбинантный эритропоэтин
- Гемотрансфузии при наличии показаний

# Альтернативная стратегия лечения АХЗ (3 основных направления)

- – **гемотрансфузии** (могут исп-ся как разовые меры, не превращаясь в средство пост. терапии);
- – **применение стимуляторов эритропоэза** (эритропоэтин) с или без одновременного применения в/в преп. железа (терапия «off label»):  
*I режим:* 10 тыс. ед. 3 раза в неделю п/к;  
*II режим:* 30–40 тыс. ед. 1 раз в неделю;
- – **внутривенные препараты железа (феринжент, венофер, космофер).**

# Показания к гемотрансфузии

- Онкогематология
- Острая кровопотеря
  
- **Hb менее 65 г/л**
- **Hb менее 80 г/л при выраженной клинике (тахикардия, одышка, снижение АД)**

# Тактика применения рекомбинантного эритропоэтина альфа (Эпобиокрин, Эпрекс, Эпостим) :

- Применяется под контролем врача.
- Введение - внутривенно и подкожно.
- Целью терапии является достижение уровня гематокрита 30-35% и гемоглобина 110-125 г/л.
- Эти показатели крови необходимо контролировать раз в неделю.
- Дозу препарата увеличивать не чаще, чем 1 раз в 14 - 30 дней, при этом максимальная доза не должна превышать 900 МЕ/кг/неделю (300 МЕ 3 раза в неделю).
- После достижения целевого уровня гемоглобина, дозу снижают.



# Перспективные подходы в лечении АХЗ

Препарат	Группа	Показания	Ключевые результаты
Тоцилизумаб	рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса IgG <sub>1</sub>	одобрен для лечения ревматоидного артрита и ювенильного ревматоидного артрита	быстро снижает уровень гепсидина, оказывает корректирующее влияние на анемию у больных с синдромом Каслмана или ревматоидным артритом
Силтуксимаб	химерное моноклональное антитело; связывается с ИЛ-6	одобрен для применения в США (2014)	обеспечивает снижение уровня гепсидина, оказывает корректирующее влияние на анемию у больных с карциномой почки
Гепсидинсвязывающие средства	мишенью является гепсидин	моноклональное антитело (доклинические исследования, фаза I)	
		антикалканы (доклинические исследования)	PRS-080: увеличение содержания сывороточного железа у обезьян
		шпигельмеры (фаза II)	NOX-H94: уменьшение выраженности ИЛ-6-индуцированной анемии на модели приматов
Ингибиторы продукции гепсидина	ингибирование рецепторов костного морфогенетического белка 1 типа	доклинические исследования	LDN-193189: благоприятное влияние на анемию на модели мышей с анемией воспаления
	нейтрализация костных морфогенетических белков	фаза IIa	белок гемоувекли уменьшает степень анемии на модели крыс с артритом, индуцированным пептидогликаном стрептококка группы А
		производные гепарина (доклинические исследования)	гепарин снижает экспрессию гепсидина у мышей и концентрацию гепсидина в сыворотке крови у пациентов
	инактивация мРНК гепсидина	доклинические исследования	уменьшение степени анемии на модели мышей с анемией воспаления
дестабилизация мРНК трансферринового рецептора	доклинические исследования	уменьшение степени анемии у крыс с анемией воспаления	
Блокаторы ферропортина	моноклональное антитело	фаза I	

# Рекомендации экспертов Европы и США по применению препаратов железа при АХЗ (2006 г.)

- эффективность эритропоэтина увеличивается при совместном применении с в/в препаратами железа, которое может ускорить или усилить ответ на эритропоэтин;
- использование преп. железа в/в может снизить дозу эритропоэтина, необходимую для достижения эффекта;
- в некоторых случаях в/в введение преп. железа без эритропоэтина может обеспечить существенное улучшение;
- ***не должны применяться при активном сепсисе;***
- ***не рекомендуется больным с АХЗ с высоким уровнем ферритина, что связано с неблагоприятным исходом;***
- в/м и оральные преп. железа не должны применяться при АХЗ из-за побочных эффектов и низкой эффективности.

# Показания для консультации гематолога

- Впервые выявленная анемия неясной этиологии
- Сочетание анемического синдрома с лихорадкой, снижением массы тела, лимфаденопатией
- Микроцитарная анемия при нормальном или повышенном уровне сывороточного железа
- Сочетание анемии с другими изменениями в общем анализе крови (лейкоцитоз, лейкопения, тромбоцитоз, тромбоцитопения, изменения лейкоцитарной формулы, появление незрелых элементов)
- Отсутствие эффекта от лечения анемии «известного» генеза

# Типичные ошибки врачей при анемиях хронических заболеваний

- Назначение гемотрансфузий без жизненных показаний!
- Назначение препаратов железа внутрь.
- Назначение одновременно преп. Fe, фолиевой кислоты и B12 (при неясных анемиях).
- Назначение препаратов Fe, до определения сывороточного Fe.
- Назначение феррумлек внутримышечно.



**Благодарю за внимание !**