



Маркеры обмена железа в лабораторной и клинической практике

Кафедра лабораторной медицины и генетики

ИМО НМИЦ имени В.А. Алмазова

Берестовская В.С., к.м.н.

Черныш Н.Ю., к.м.н.

TAKE **IRON** SERIOUSLY

ПРИНИМАЙ **ЖЕЛЕЗО** ВСЕРЬЕЗ

RU

ДЕФИЦИТ
ЖЕЛЕЗА

ЖЕНСКОЕ
ЗДОРОВЬЕ

ХРОНИЧЕСКАЯ
СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ
КИШЕЧНИКА

ХРОНИЧЕСКАЯ
ПОЧЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ
С ВРАЧОМ

МАТЕРИАЛЫ

ПОВЫШЕНИЕ
ОСВЕДОМЛЕННОСТИ



С дефицитом железа сталкивается
каждый третий житель планеты. ¹

**Примите участие в Дне
дефицита железа**

Узнать больше

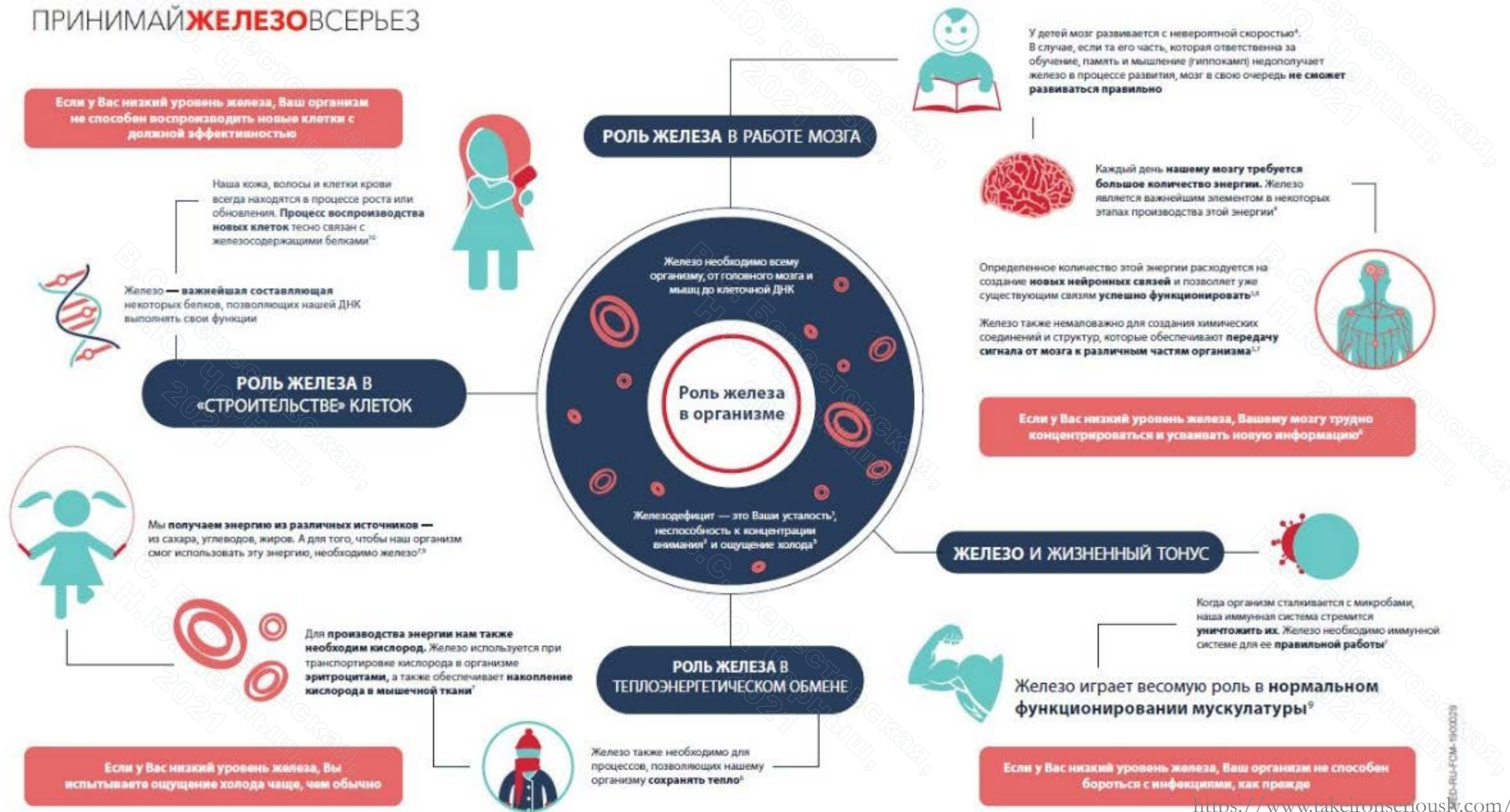


**Согласно исследованию 2019 года — в 3 из 4 случаев
у людей с переизбытком железа симптомы отсутствуют**

<https://www.takeironseriously.com/ru/>

<https://trends.rbc.ru/trends/social/cmrm/5fe0a24c9a794792d64d38df>

ПРИНИМАЙ ЖЕЛЕЗО ВСЕРЬЕЗ

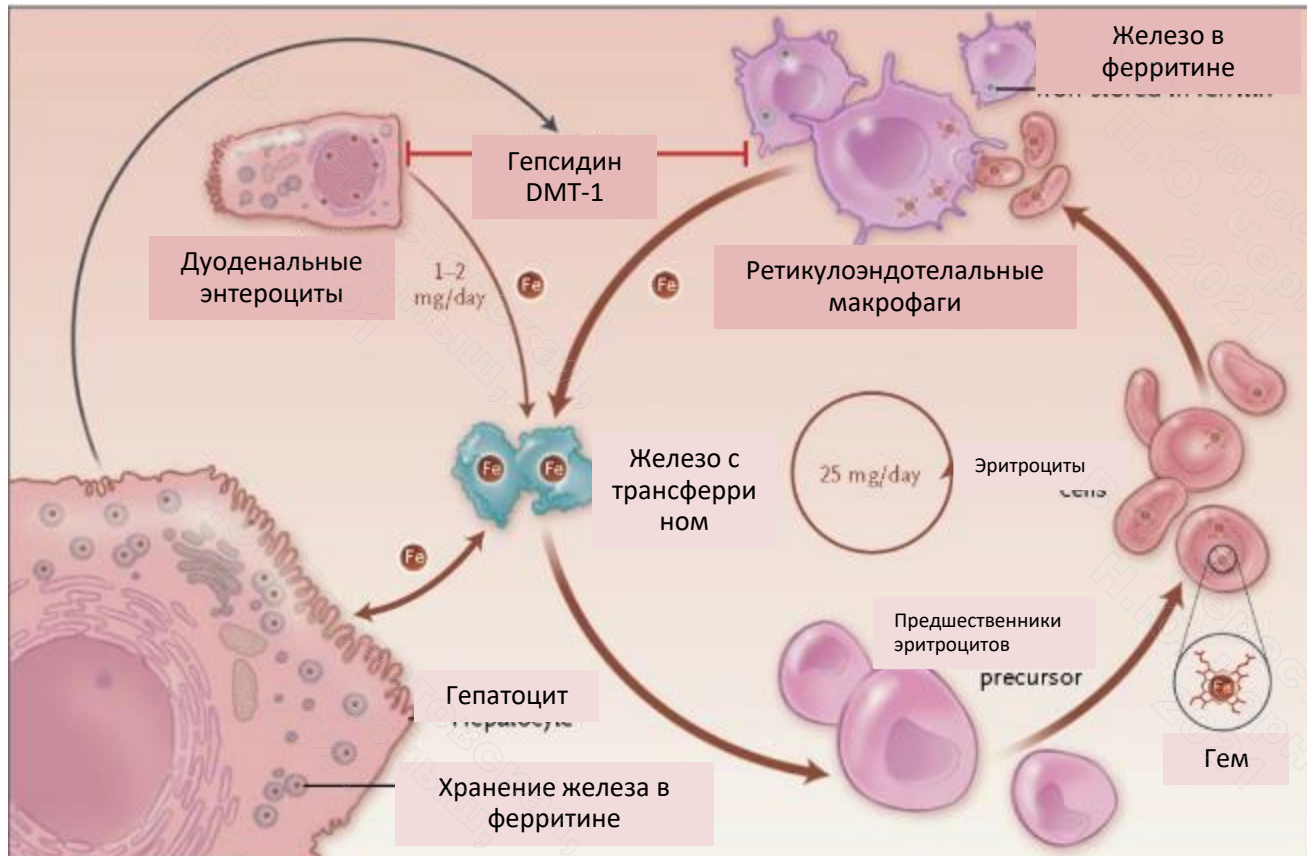


Железо в организме человека

- Суточная потребность организма в железе зависит от пола, возраста и функционального состояния (рост, беременность, лактация, пожилой возраст). Например, для мальчиков 14-18 лет ежедневно необходимо ежедневное поступление железа 11 мг/день, девочкам 14-18 лет 15 мг/день, беременным до 40 мг/день и выше, а после 70 лет — 8 мг/день.
- В физиологических условиях адсорбция, т.е. усвоение железа с пищей, составляет 10%. Изменение процента адсорбции — один из уровней регуляции обмена железа.
- Организм взрослого человека содержит 3-5 г железа, которое распределено между функциональным (клеточным) пулом, транспортным (внеклеточным) пулом и железом запаса.

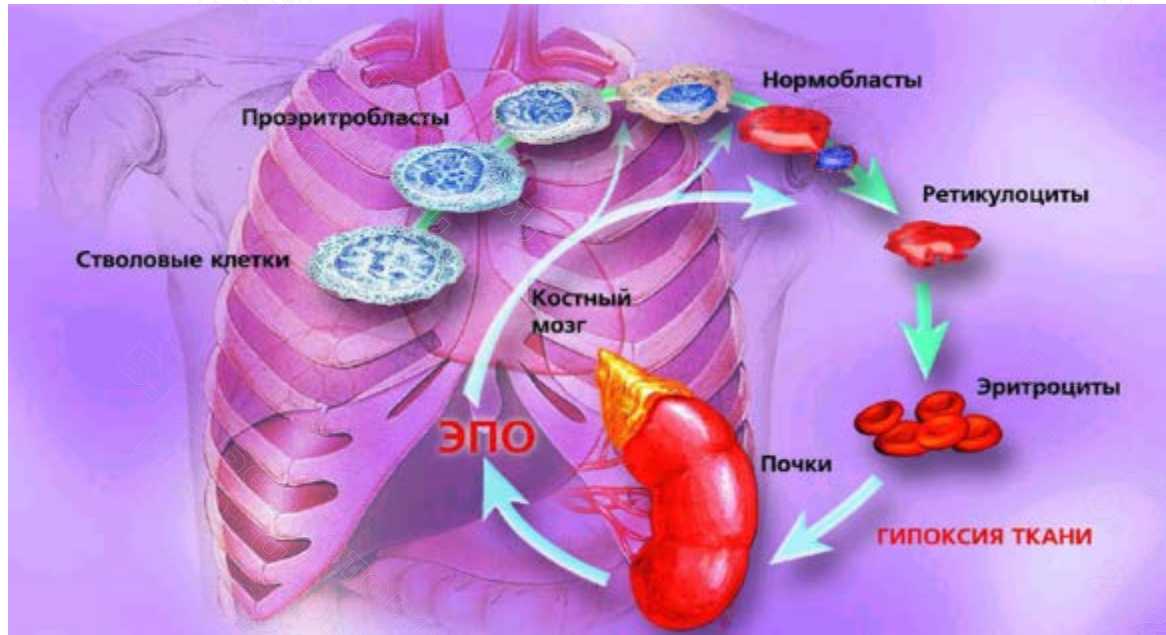
Схема обмена железа

Метаболизм железа исключает потери до минимума, при этом строго лимитируя усвоение



- Через энтероциты двенадцатиперстной кишки поступает ок. 1-2 мг железа в день для компенсации потерь.
- Ретикулоэндотелиальные макрофаги разрушают стареющие эритроциты и высвобождают железо из гема, чтобы экспортировать его в кровоток или сохранить в ферритине.
- Поглощенное железо циркулирует в комплексе с трансферрином и используется, в основном, предшественниками эритроидов в синтезе гема.
- Гепатоциты являются еще одним местом хранения железа в виде ферритина и основным местом производства пептидного гормона гепсидина.
- Гепсидин блокирует высвобождение железа из энтероцитов и ретикулоэндотелиальных макрофагов за счет деградации экспортера железа ферропортина

Эритропоэз



Регуляция клеток костного мозга — сочетание пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Эти процессы регулируются цитокинами, из которых эритропоэтин является наиболее важным.

Эритропоэтин вырабатывается почках в ответ на гипоксию, являясь основным регулятором костномозгового кроветворения.

Дефицит выработки ЭПО приводит к снижению эффективности эритропоэза и анемии. В то же время, анемия и, соответственно, возникающая гипоксия, активируют продукцию ЭПО.

Эритропоэтин связывается со специфическим рецептором на предшественниках эритроцитов, и этот сигнал индуцирует пролиферацию и дифференцировку, и имеет антиапоптотический эффект

Лабораторные маркеры обмена железа

Гемоглобин
Гематокрит (HCT)
Средний объем эритроцита (MCV)
Средняя концентрация гемоглобина в эр-те (MCHC)
Ретикулоциты

- **Функциональный пул 71-79%:** гемоглобин (60-65%), миоглобин (8-9%), гемовые (цитохромы, каталаза, пероксидаза) и негемовые (НАДН-дегидрогеназы) ферменты и металлопротеиды (до 5%).

Трансферрин
Сывороточное железо
Железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС, НЖСС/ЛЖСС)
Насыщение трансферрина железом (НТЖ)
Растворимые рецепторы трансферрина

- **Транспортный пул** (внеклеточное железо) 0,1-0,2%: трансферрин

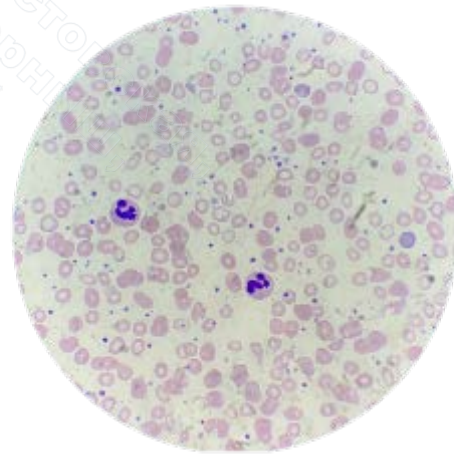
Сывороточный ферритин

- **Железо запаса 24-30%.** Депо представлено двумя белковыми соединениями: ферритином и гемосидерином с преимущественным отложением в печени, селезенке и мышцах. Железо запаса включаются в обмен при недостаточности клеточного железа и определяются разницей между поступившим и израсходованным железом

Оценка эритроцитарного звена

Стандартные параметры оценки:

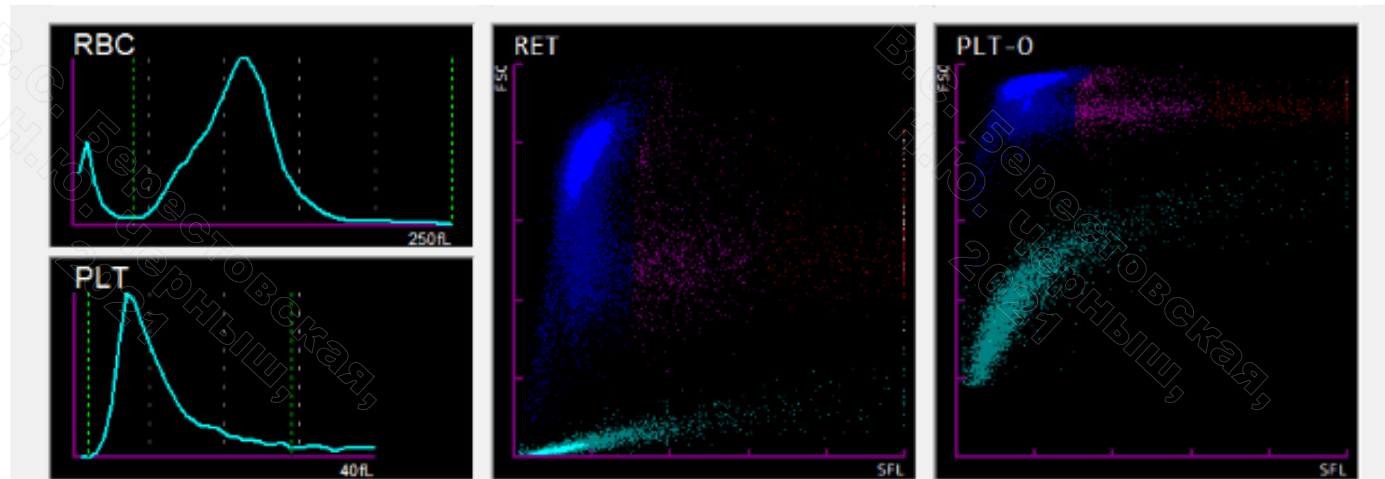
- RBC (количество эритроцитов)
- HGB (концентрация гемоглобина)
- HCT (гематокрит)
- MCV (средний объем эритроцита)
- MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците)
- MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)
- RDW (ширина распределения эритроцитов по объему)
- Гистограмма распределения эритроцитов



Оценка эритроцитарного звена

Дополнительные параметры оценки:

- RBC-He (содержание гемоглобина в эритроцитах)
- Hyper-He (процент гиперхромных эритроцитов)
- Hypo-He (процент гипохромных эритроцитов)
- FRC (подсчет фрагментов эритроцитов)
- NRBC (нормобласты)
- MicroR (процент микроцитарных эритроцитов)
- MacroR (процент макроцитарных эритроцитов)
- sTfR (растворимый рецептор трансферрина)
- RBC-O/HGB-O (оптический метод оценки эритроцитов и гемоглобина)



Изменение содержания железа

Повышение железа	Снижение железа
Усиленное разрушение клеток Талассемия Гемолитическая, B12 и фолиеводефицитная, гипо- и апластическая анемия Промышленные интоксикации (свинцовая, оловянная) Синдром цитолиза при заболеваниях печени (острый гепатит, острый некроз печени)	Кровопотери Мено- и метроррагии Заболевания ЖКТ (кровоточивость дёсен, язвенная болезнь, дивертикулез, ЯК, полипы, онкология) В замкнутые пространства (эндометриоз, не связанный с полостью матки, изолированный легочный сидероз) Донорство
Избыточное потребление Гемохроматоз Избыточное внутривенное или внутримышечное введение препаратов железа Острое отравление препаратами железа (у детей при пероральном приёме) Частые переливания крови Прием оральных контрацептивов	Нарушение всасывания в ЖКТ Дефицит витамина C Постгастрэктомический синдром Целиакия, атрофический гастрит, хронический энтерит Глистные инвазии Ятрогенные причины Нарушение транспорта железа Наследственная атрансферринемия Приобретённая гипотрансферринемия Заболевания почек Недостаточное поступление железа - веганство

Трансферрин

- Трансферрин обеспечивает легкодоступный пул нетоксичного железа, отвечая за перемещение железа от мест поступления к клеткам для использования и хранения
- Синтезируется, в основном, печенью; в небольшом количестве лимфоидной тканью
- Обнаруживается в плазме, лимфе, тканевой жидкости; при патологии – в моче и выпотной жидкости
- Около 10-15 раз в сутки взаимодействует с мембраной эритроблста.
- Одновременно эритробласт может присоединить до 100 000 молекул трансферрина и получить до 200 000 атомов железа
- Существует в форме апо-, моно- и дитрансферрина
- Синтезируется больше, чем необходимо для связывания железа (20-45%). Остальное используется для транспортировки меди, магния, марганца, кобальта, цинка, хрома, никеля
- Косвенно о содержании трансферрина в кровотоке можно судить по ЖСС, которая отражает степень «голодания сыворотки по железу», насыщении трансферрина железом

Железосвязывающая способность сыворотки

- Несвязанная (лимитированная) железосвязывающая способность
 $\text{НЖСС} = \text{ОЖСС} - \text{Fe}$

Насыщение трансферрина железом (НТЖ)

- Коэффициент насыщения трансферрина = $\text{Железо} * 100 / \text{ОЖСС}$

Изменение содержания трансферрина

Повышение трансферрина

- Дефицит железа
- Беременность, лечение эстрогенами, приём оральных контрацептивов
- Миелодиспластический синдром

Снижение трансферрина

- Гемохроматоз
- Неэффективный эритропоэз: талассемия, мегалобластная анемия
- Инфекционно-воспалительные процессы, коллагенозы, опухоли
- Нарушение белок синтезирующей функции печени
- Нефротический синдром
- Наследственная атрансферринемия, образование аутотрансферриновых антител

Изменение содержания железосвязывающей способности

Повышение ЖСС	Снижение ЖСС
• Дефицит железа • Беременность (повышение ОЦК, изменение концентрации)	• Хронические заболевания: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, туберкулез, бактериальный эндокардит, болезнь Крона и др. • Гипопротеинемия (нарушение поступления, снижение синтеза, повышенная потеря, цирроз печени, гломерулонефрит) • Наследственный гемохроматоз. При этом заболевании из пищи всасывается слишком много железа, избыток которого откладывается в различных органах, вызывая их повреждение. • Талассемия • Избыточное ятрогенное поступление, неадекватная дозировка назначенных препаратов железа

Железодефицитная анемия

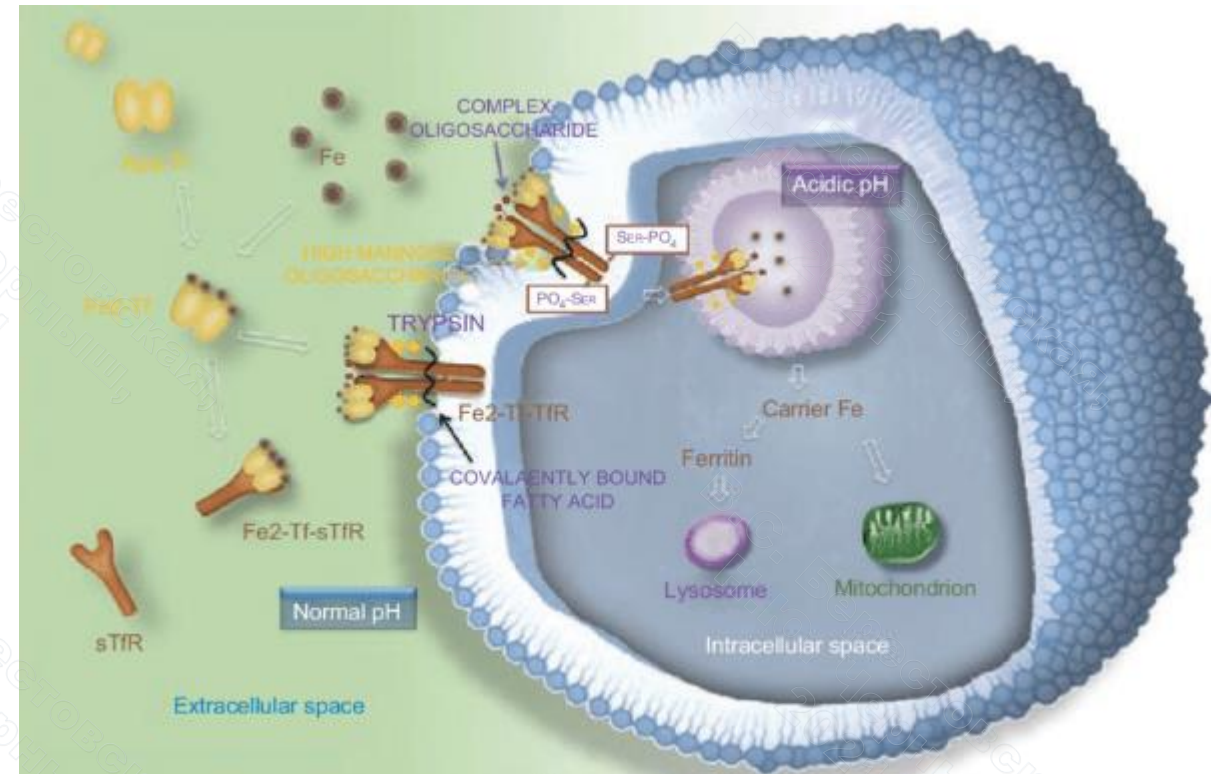
GPB No. 3 (Scvortshova-Stepanova)
Saint Petersburg, Fermskoye shosse, 36
Phone No. 302-38-77

Patient ID: 2999/109 Order ID: 001
Name: Created: October 01, 2009 11:28
Date of Birth: July 28, 1993 Sex: Male
1

Test	Result	Unit	Flag	Reference Range
Unassigned				
IRON	2.8	umol/L	L	10.7 - 28.6
TQ TRANSFERRIN ver.2	3.59	g/L		2.00 - 3.60
UIBC with BTS value	83.2	umol/L	H	20.0 - 62.0

Растворимый рецептор трансферрина

- Растворимый рецептор Tf (sTfR) идентифицирован в 1986 году
- Рецептор трансферрина 1 (TfR1) играет важную роль в доставке железа почти ко всем клеткам человека
- Трансмембранный TfR1 экспрессируется на всех делящихся, требующих железа клетках, за исключением зрелых эритроцитов и некоторых других полностью дифференцированных клеток
- sTfR является железосвязывающим гликопротеином, ответственным за доставку железа в клетки посредством зависимый рецептор-опосредованный эндоцитоз



Растворимый рецептор трансферрина

- Железо соединяется с трансферрином (Tf), комплекс железо-трансферрин связывается со специфическим мембранным рецептором и индуцирует эндоцитоз.
- При pH 7,4 диферрический трансферрин соединен с трансферриновым рецептором, при pH 5,6 в эндосоме апотрансферрин связывается с TfR и переносится обратно в плазматическую мембрану.
- После экстернализации TfR1 во время эндоцитарного цикла растворимая форма TfR1 (sTfR) может быть обнаружена в сыворотке крови.
- Концентрация sTfR пропорциональна общему количеству клеточного TfR.
- Концентрация sTfR не зависит от наличия воспаления, болезней печени, пола и концентрации гормонов.
- sTfR контролируется эритропоэтической активностью костного мозга и статусом железа и зависит только от железа, попавшего/не проникшего в клетку.

Изменение концентрации растворимого рецептора трансферрина

- **Возрастание при повышенной пролиферации эритроидов:** аутоиммунная гемолитическая анемия, наследственный сфероцитоз, α - и β -талассемия / гемоглобинопатия HbE, болезнь HbH, серповидно-клеточная анемия, истинная полицитемия
- **Возрастание при снижении запасов железа в тканях:** железодефицитная анемия
- **Нормальный/повышенный уровень:** диопатический миелофиброз, миелодиспластический синдром, хронический лимфолейкоз
- **Нормальный уровень:** гемохроматоз, острый и хронический миелолейкозе, солидные опухоли и АХЗ
- **Снижение:** пациенты с хронической почечной недостаточностью, апластическая анемия, состояние после трансплантации костного мозга

Биологические роли ферритина

- Участвует в детоксикации избытка железа, кратковременном и длительном депонировании железа, регуляции клеточного метаболизма
- У человека ферритины состоят из 24 субъединиц функционально и генетически различающихся лёгких (L) и тяжелых (H) цепей
- Легкие цепи экспрессируются, в основном, в ЦНС, костном мозге, селезенке, печени, почках, легких и адипоцитах, реализуя функцию накопления железа
- Ферритин является внутриклеточным способом детоксикации и хранения белка, число атомов железа обычно составляет 1000–2500 (до 4500) в ферритин-содержащей клетке.
- Тяжелая субъединица, в первую очередь, отвечает за феррооксидазную активность (т. е. способность переносить электрон с Fe^{2+} на O_2 , образуя Fe^{3+} и цитотоксические радикалы*) и апоптотическое действие
- Синтез тяжелой цепи в целом аналогичен легкой, но высокая экспрессия L-ферритина отмечена в ткани груди, матки, плаценте, плодных тканях и злокачественных тканях*, предстательной и щитовидной железах, мозге
- CD681/H-ферритин⁺ макрофаги и провоспалительные цитокины значительно возрастают в инфильтрате костного мозга при синдроме активации макрофагов при крайне низком содержании L-форм и коррелируют с клиническими особенностями

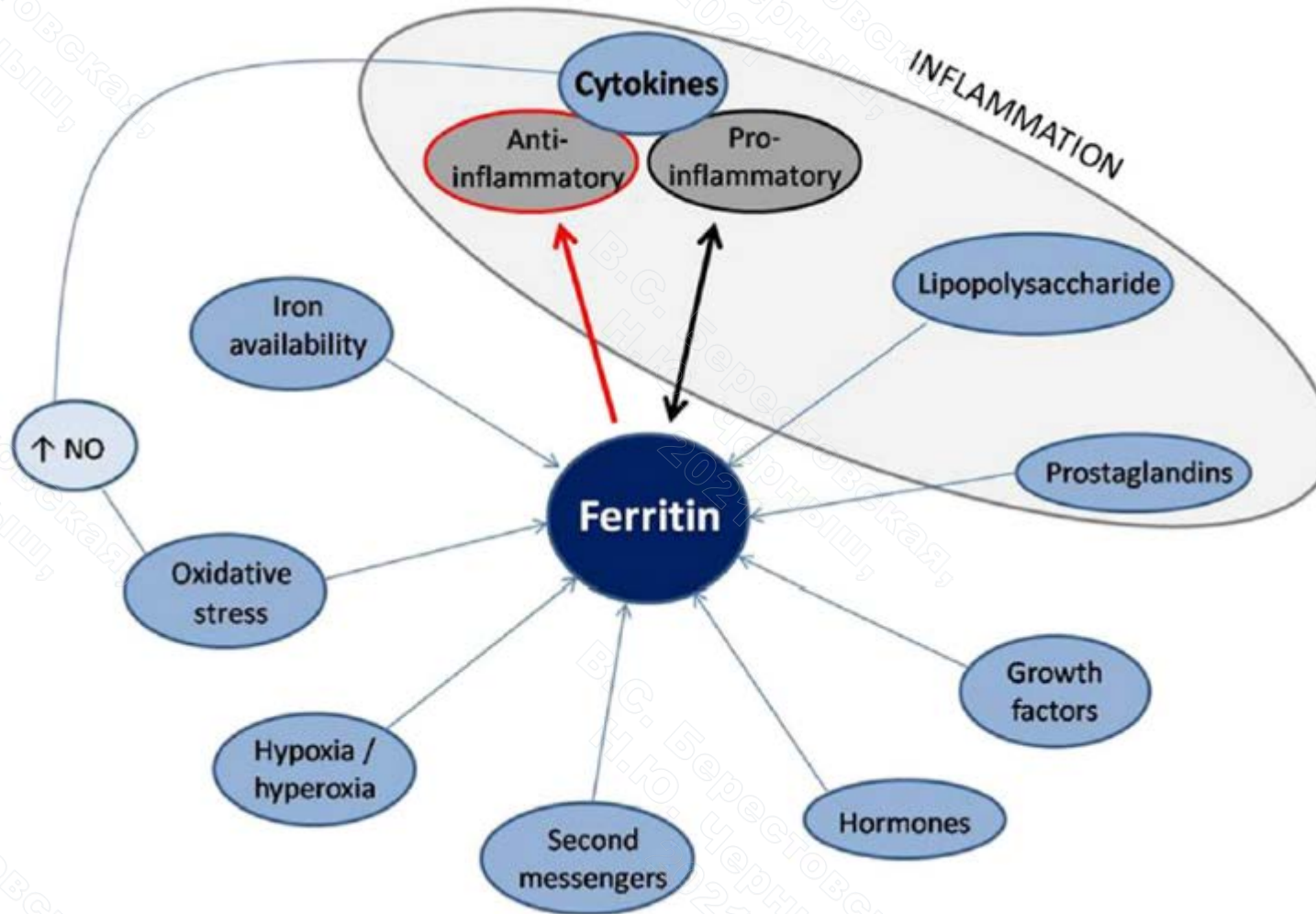
Сывороточный ферритин

- Сывороточный ферритин (СФ) представляет собой парадокс, поскольку, измеряемый как индикатор статуса железа, последнее запасаает, но не транспортирует
- Показано, что в СФ отсутствует большая часть железа, которое он содержит внутриклеточно. Вероятно, что при высвобождении ферритина из поврежденных клеток теряется (сбрасывается?) большая часть обычного содержания железа
- СФ в основном находится в L-форме, что согласуется с точкой зрения, что в физиологических условиях он имеет печёночное происхождение, поскольку ферритин печени, являющийся «сборщиком и хранителем» железа для всего организма, представлен L-субъединицей
- Содержание ферритина не подвержено суточным колебаниям
- Ферритин отражает объем хранящегося железа, но не несет информации о его доступности

Регуляция экспрессии ферритина

Цитокины могут косвенно влиять на трансляцию ферритина через способность индуцировать синтазу оксида азота и увеличения NO

NO, в свою очередь, вызывает ингибирование трансляции ферритина



Регуляция осуществляется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях

Сложные механизмы обратной связи между ферритином и провоспалительными и противовоспалительными медиаторами

Цитокины могут индуцировать экспрессию ферритина; также как ферритин может индуцировать экспрессию про- и анти-воспалительных цитокинов

Уровни ферритина в сыворотке могут коррелировать как с запасами железа в организме, так и различными заболеваниями

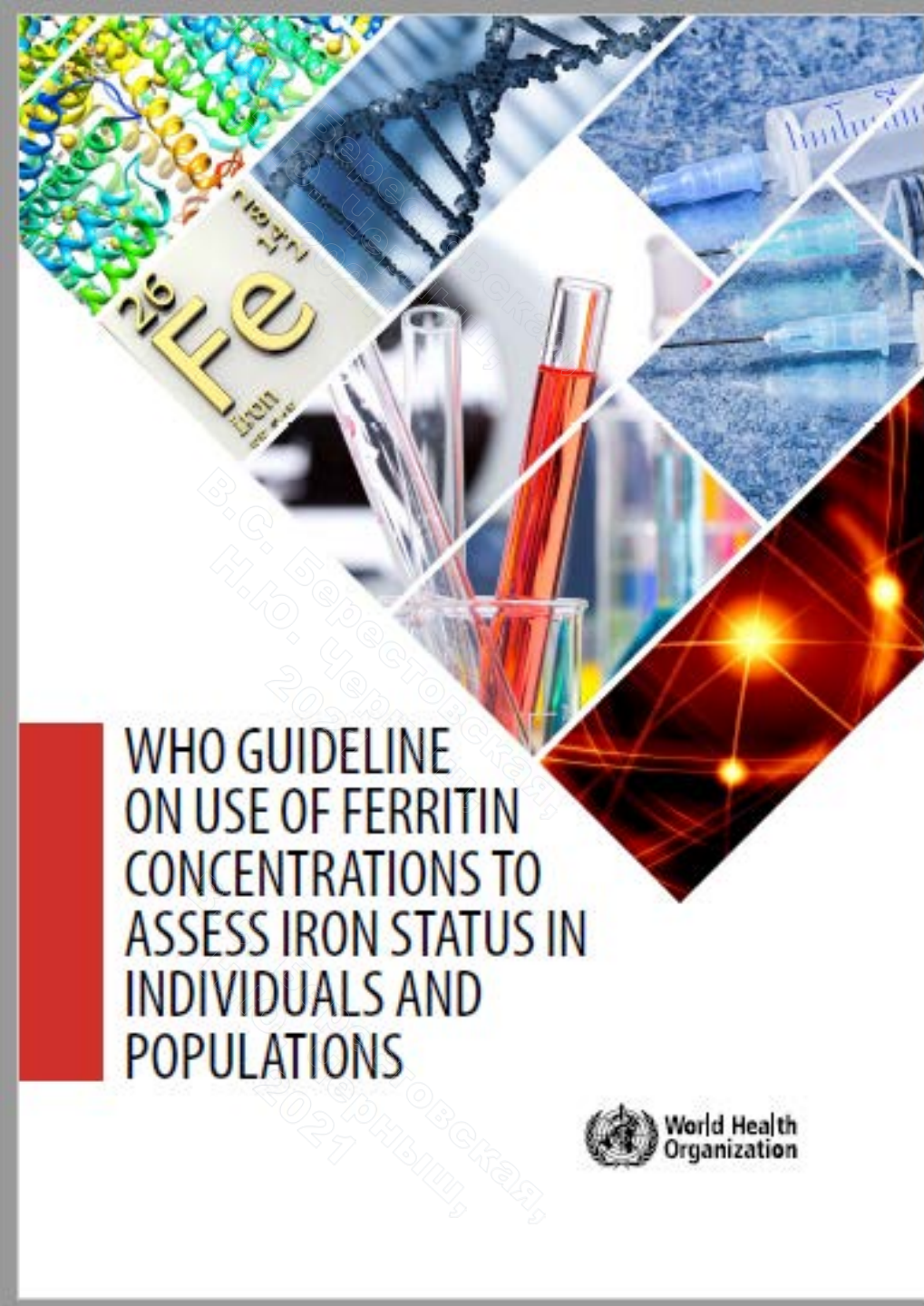
Изменение содержания ферритина

Повышение ферритина

- Анемии, кроме железодефицитной
- Новообразования печени, молочной железы, желудка, матки, прямой кишки, поджелудочной железы
- Инфекционно-воспалительные процессы, психологические (эмоциональные) травмы, тяжелые травмы, ожоги
- Острые миелобластный, лимфобластный лейкозы, лимфогрануломатоз
- Заболевания печени, в т.ч. алкогольный гепатит, НАСГ и др.
- Введение препаратов железа, гемотрансфузии
- Гемохроматоз

Снижение ферритина

Дефицит железа



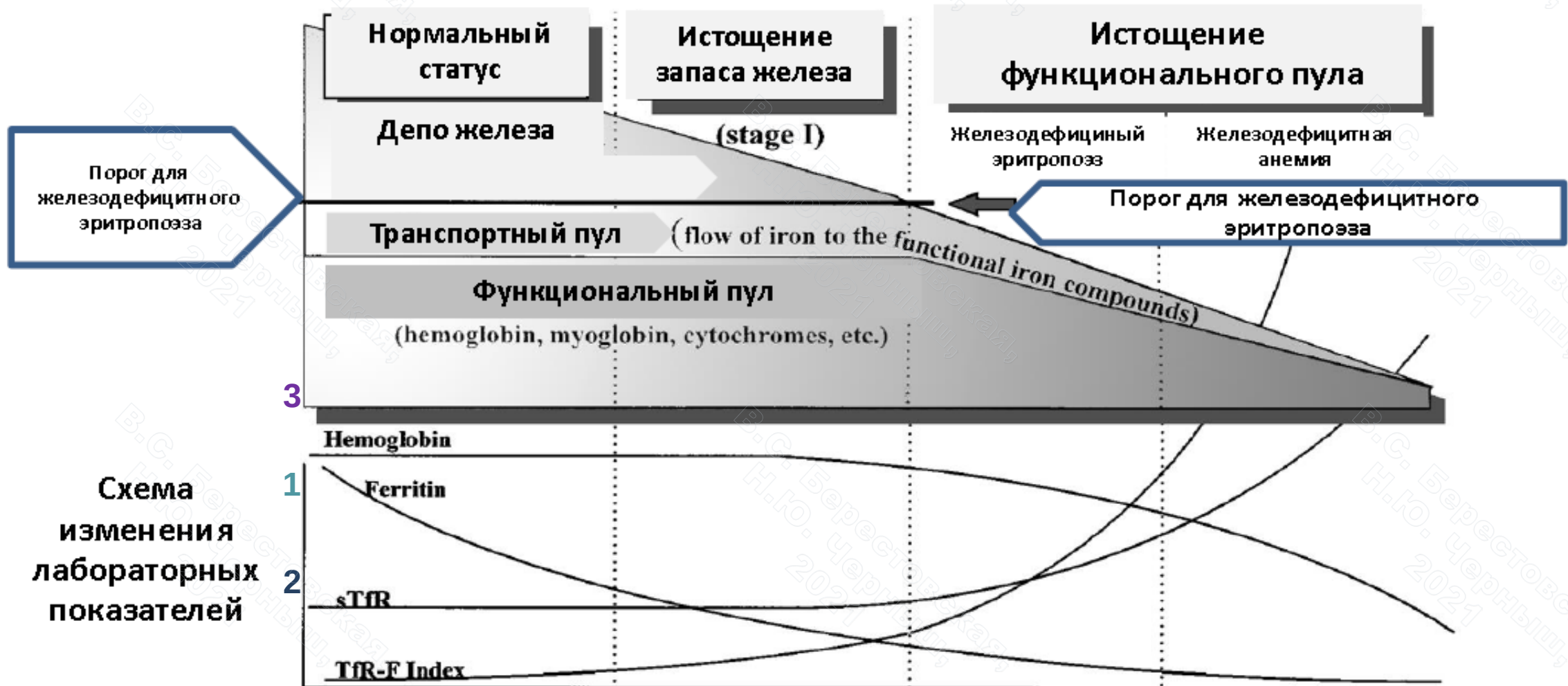
РУКОВОДСТВО ВОЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ФЕРРИТИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ СТАТУСА ЖЕЛЕЗА, 2020

Средняя концентрация ферритина при железодефиците у условно здоровых людей составила 15,1 мкг/л

У пациентов с хроническими заболеваниями средняя концентрация ферритина при истощении запасов железа составляла 82,43 мкг/л и 381,61 мкг / л в отсутствии дефицита железа, с широким вариации в зависимости от патологии

При перегрузке железом результаты указывают на пороговое значение, близкое к 500 мкг/л, хотя данные были очень ограниченными

Развитие железодефицита



Железодефицитная анемия

Клинические рекомендации ID:669, 2021

- Рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови и исследование уровня ретикулоцитов в крови с определением среднего содержания и средней концентрации Hb в эритроцитах, определение размеров эритроцитов у пациентов с анемическим синдромом с целью диагностики ЖДА.
УУР С, УДД 5.
- *Перечисленные морфологические характеристики не позволяют отличить железодефицитную анемию от, так называемой, «анемии хронических заболеваний», в основе которой лежит перераспределительный дефицит железа, связанный с наличием в организме очага воспаления, инфекции или опухоли.*

Железодефицитная анемия

Клинические рекомендации ID:669, 2021

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЖДА исследовать сывороточные показатели обмена железа — уровня ферритина в крови, уровня трансферрина сыворотки крови, железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), исследование уровня железа сыворотки крови и коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ), для верификации наличия абсолютного дефицита железа.
- *Отличительными признаками истинной ЖДА являются низкий уровень сывороточного ферритина, отражающий истощение тканевых запасов железа, и повышенные показатели ОЖСС и трансферрина. Развитию ЖДА предшествует период латентного железодефицита, лабораторными критериями которого служат низкие показатели сывороточного железа и ферритина на фоне нормального уровня гемоглобина.*

Железодефицитная анемия

Клинические рекомендации ID:669, 2021

Критериями эффективности лечения ЖДА пероральными препаратами железа являются:

- ретикулоцитарная реакция: на 7-10-й день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается (обычно на 2-3% или 20-30) по сравнению с их количеством до начала лечения;
- повышение концентрации Hb к концу 4-й недели лечения препаратами железа на 10 г/л и Hct на 3% по отношению к изначальным значениям до лечения;
- исчезновение клинических проявлений заболевания через 1-1,5 мес. от начала лечения препаратами железа;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3-6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации сывороточного ферритина (более 30 мкг/л)

Железодефицитная анемия

Клинические рекомендации ID:669, 2021

Легкие субклинические формы микроцитарной гипохромной анемии, зачастую расцениваются как железодефицитные без исследования сывороточных показателей метаболизма железа, что влечет за собой назначение неадекватной ферротерапии, способной привести к ускоренному развитию тканевой перегрузки железом

Анемия хронических заболеваний

- Анемия хронических заболеваний (АХЗ) является наиболее частой причиной анемии у госпитализированных пациентов и второй по частоте причиной анемии после ЖДА
- Впервые АХЗ была описана в 1930-х годах и более полно охарактеризована Картрайтом и Винтробом в 1950-х годах
- Распространённость этого состояния трудно оценить, поскольку АХЗ часто путают с ЖДА. Нормоцитарная анемия, например, при хронических заболеваниях, это диагноз исключения
- Частота АХЗ возрастает с возрастом, встречаясь у 77% пожилых людей, у которых не обнаруживалось явных причин анемии, что указывает на многофакторную этиологию этого состояния.
- АХЗ возникает при заболеваниях, вызывающих активную иммунную/воспалительную реакцию, приводящую к снижению поглощения железа в различных участках при наличии других хронических заболеваний, которые могут быть не чисто воспалительными.

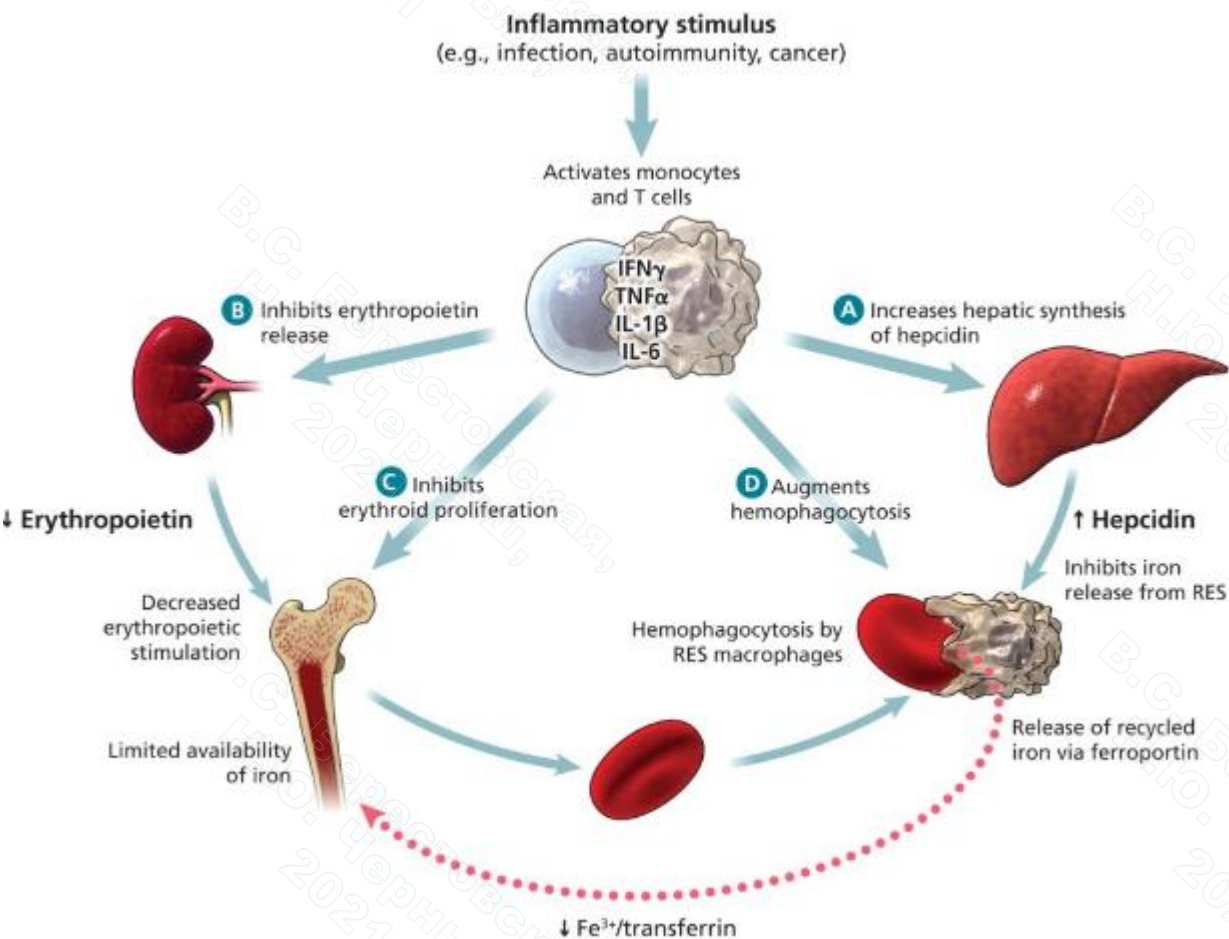
Анемия хронических заболеваний

Основные заболевания	Ожидаемая частота, %
Острые и хронические инфекции (вирусные, включая ВИЧ, бактериальные, паразитарные, грибковые)	18-95
Злокачественные (гематологические, солидные опухоли)	30-77
Аутоиммунные (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, заболевание соединительной ткани, васкулиты, саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника)	8-71
Хроническое отторжение трансплантата	8-70
Хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность	25-30

Анемия хронических заболеваний

- Патогенетические процессы отражают активную защиту эффективной иммунной системы для лишения агрессивных клеток железа, которое является важным питательным веществом для распространения как раковых клеток, так и патогенов. Эти процессы в первую очередь включают изменение метаболизма железа и выведение железа в организме, гемофагоцитоз, снижение эритропоэза и снижение ответа на стимуляцию эритропоэтином
- Считается, что патогенетические процессы, хотя и не полностью изучены, опосредуются действием фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкинов (IL) -1 и -6, а также интерферона (IFN)
- Цитокины, а также белок острой фазы гепсидин ингибируют высвобождение железа из макрофагов костного мозга в почкующиеся предшественники эритроидов. Цитокины также напрямую вызывают модуляцию трансляции / транскрипции генов, участвующих в гомеостазе железа, либо напрямую, либо через продукцию лабильных радикалов.

Патогенез анемии хронических заболеваний



Эффекты цитокинов, приводящих к снижению гемоглобина:

А. Индукция синтеза гепсидина в печени (через IL-6)

Гепсидин, связывается с ферропортином, который обеспечивает выход Fe из РЭ макрофагов. Это приводит к интернализации и деградации ферропортина; секвестрация железа в макрофагах ограничивает его доступность для гемопоэза

В. Ингибирование высвобождения эритропоэтина из почек через IL-1 β и фактор некроза опухоли α (TNF α).

Стимулируемая ЭПО пролиферация кроветворения снижается

С. Прямое ингибирование пролиферации эритроидных предшественников в КМ (через TNF α , интерферон- γ и IL-1 β).

Д. Увеличение эритрофагоцитоза ретикулоэндотелиальными макрофагами (TNF α).

Е. Снижение всасывания железа в кишечнике через переносчик двухвалентных металлов 1 (DMT1).

Анемия хронических заболеваний

- У добровольцев инъекция интерлейкина-6 (IL-6) вызвала снижение уровня железа в сыворотке и насыщения трансферрина. Как теперь установлено, это опосредовано гормоном гепсидином. Гепсидин продуцируется гепатоцитами, в меньшей степени адипоцитами и макрофагами и играет ключевую роль в регуляции баланса и транспорта железа. Сверхэкспрессия гепсидина наблюдается при различных воспалительных заболеваниях. Действие гормона реализуется через его связыванием с ферропортином, основным белком оттока железа из клеток, что приводит к блокаде экспорта железа из запасов в макрофагах и гепатоцитах. После связывания с ферропортином комплекс лиганд-рецептор интернализуется и разрушается, и экспорт клеточного железа прекращается.
- Также происходит ингибирование всасывания железа энтероцитами двенадцатиперстной кишки через подавление транспортера двухвалентного металла-1 (DMT-1).
- Комбинированный эффект заключается в ограничении доступности железа для эритропоэза, иногда называемого состоянием «функциональным дефицитом железа», и в результате накоплении железа в тканевых макрофагах.

Регуляция гепсидина

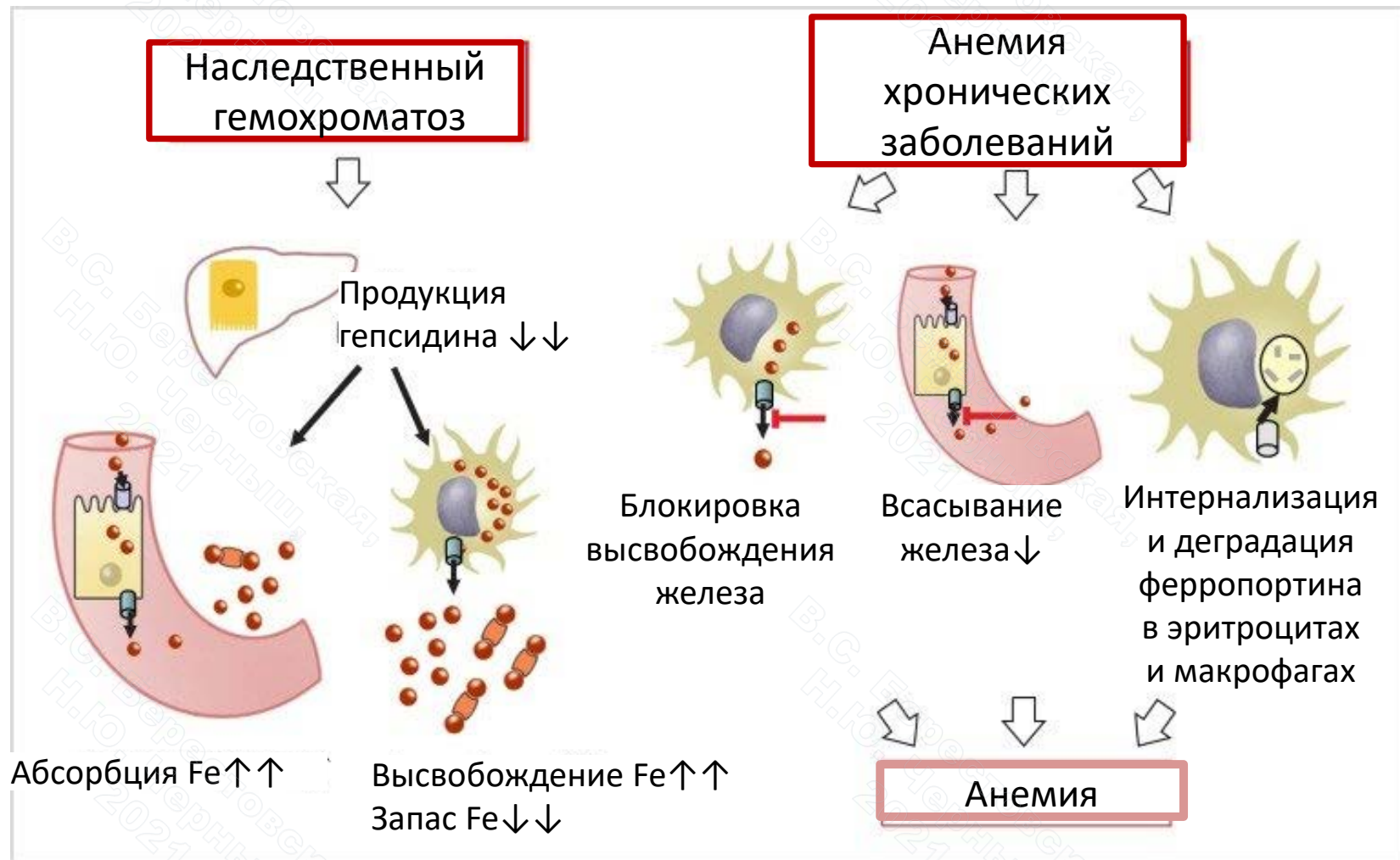
- Регулирование выработки гепсидина происходит за счет распознавания уровней железа и эритропоэтической активности.
- Избыток **железа** стимулирует выработку гепсидина, что приводит к снижению абсорбции железа и прекращению высвобождения железа из запасов тканей. Наоборот, при дефиците железа выработка гепсидина подавляется, что способствует увеличению абсорбции железа и высвобождению его из запасов. Аналогичные изменения происходят при повышении активности эритроидов.
- При **воспалительных состояниях** продукция гепсидина увеличивается, и было показано, что IL-6 является мощным индуктором гепсидина через преобразователь сигнала и активатор передачи сигналов транскрипции-3 (STAT-3), IL-1 и костные морфогенетические белки (BMP) -2, -4, -6 и -9. Параллельные процессы можно увидеть при злокачественных новообразованиях.
- Эритропоэтический и воспалительный пути, регулирующие выработку гепсидина, могут действовать отдельно. Пациенты с АХЗ/ЖДА по сравнению с людьми с АХЗ были способны абсорбировать пищевое железо и мобилизовать железо из запасов макрофагов.

Адаптационные признаки анемии хронических заболеваний (*гипотезы*)(1)

- Баланс железа жестко регулируется с целью предотвращения негативных последствий не столько его дефицита, сколько перегрузки Fe. Железо является важнейшим микроэлементом и для людей, и для микроорганизмов. При воспалении организм использует эволюционную способность поглощать меньше Fe, чтобы лишить вторгающиеся микроорганизмы доступа к Fe, которое необходимо для роста и размножения, позволяя хозяину вовремя противостоять инфекции с помощью иммунных механизмов
- Свободное Fe токсично, т.к. приводит к образованию активных форм кислорода, перекисному окислению липидов и повреждению эндотелия. Также содержание железа в макрофагах регулирует продукцию ими цитокинов

Адаптационные признаки анемии хронических заболеваний (*гипотезы*)(2)

- Уменьшение маргинализации тромбоцитов и уменьшение поглощения оксида азота также может снизить вероятность тромбоза
- Умеренная анемия и компенсаторное увеличение объема плазмы снижает вязкость крови, что снижает работу левого желудочка и может улучшить перфузию микрососудов. Любой адаптивный ответ со временем может стать чрезмерным или недостаточным и, следовательно, дезадаптивным



Лабораторные маркеры при железодефицитных состояниях

	Дефицит железа без анемии	ЖДА	АХЗ	АХЗ/ЖДА
Гемоглобин	Нормальный	Низкий	Низкий	Низкий
MCV	микро	микро	нормо/микро	микро
Ret-индексы	N	↓	N/↓	N/↓
Насыщение трансферрина	N/Сниженное	Низкое	Низкое	Низкое
Сывороточное железо	N/↓	↓↓	↓	↓/N
Ферритин	↓	↓↓	↑↑	↓/N
Отношение sTFR/log ферритин	↑	↑(>2)	↓ (<1)	↑(>2)
Маркеры воспаления	N	N	↑↑	↑
Гепсидин	Низкий	Низкий*	Увеличенный	Нормальный

*- **высокий** при железорефрактерной железодефицитной анемии

Анемия при хронической болезни почек

Клинические рекомендации ID: 623, 2020

- Пациентам с ХБП и анемией рекомендуется исследование уровня железа сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом, исследование уровня ферритина в крови с целью уточнения характера анемии и дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией. УУР С, УДД 5
- *Комментарии: при ХБП показатели обмена железа (железо сыворотки, ОЖСС, процент насыщения трансферрина) могут быть в пределах нормы, снижены или повышены. При интерпретации уровня ферритина следует помнить, что данный показатель повышается при воспалительном процессе.*

Лечение пациентов с ХБП и анемией

- Назначение препаратов железа и ЭСП позволяет повысить уровень гемоглобина у большинства пациентов с ХБП. Лечение анемии при ХБП включает также коррекцию прочих устранимых причин снижения гемоглобина, например, дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты, лечение воспалительного процесса.
- Пациентам с ХБП и анемией при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл рекомендуется назначение препаратов железа для поддержания уровня насыщения трансферрина выше 20% и ферритина выше 100 нг/мл.

Хроническая сердечная недостаточность

Клинические рекомендации ID: 156, 2020

- Всем пациентам для верификации диагноза ХСН рекомендуется проведение рутинных анализов: общий (клинический) анализ крови (исследование уровня эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, оценка гематокрита), исследование уровня **ферритина** в крови и исследование **насыщения трансферрина железом**, исследование уровня натрия и калия в крови, исследование уровня креатинина в крови и скорости клубочковой фильтрации (расчетный показатель), исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня гликированного гемоглобина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, уровня холестерина в крови и уровня липопротеинов в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови и активности аланинаминотрансферазы в крови, общий (клинический) анализ мочи исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови (УУР С, УДД 5).

Хроническая сердечная недостаточность

Клинические рекомендации ID: 156, 2020

- **Анемия**

Для диагностики анемии необходимо ориентироваться на уровень гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови, для подтверждения дефицита железа — на концентрации сывороточного ферритина и трансферрина.

У пациентов с ХСН не рекомендуется назначение препаратов эритропоэтина (эпоэтин альфа) для лечения анемии, так как это не улучшает клинические исходы, но увеличивает частоту тромбоэмболических событий. ЕОК IIIB (УУР А, УДД 2).

Пероральные препараты железа неэффективны. Внутривенное введение железа карбоксимальтозата рекомендуется симптомным пациентам с ХСНнФВ и дефицитом железа (сывороточный ферритин <100 мкг/л, или уровень ферритина в диапазоне 100-299 мкг/л при уровне сатурации трансферина $<20\%$) с целью улучшения симптомов СН, функциональных возможностей и качества жизни пациентов с ХСН. ЕОК IIaA. (УУР А, УДД 2).

Анемия при хронической болезни почек

Клинические рекомендации ID: 623, 2020

Критерии качества	УУР*	УДД**
Пациенту с ХБП выполнен общий (клинический) анализ крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови и исследование уровня ретикулоцитов	C	5
Пациенту с ХБП и анемией выполнено исследование статуса железа, включающее исследование уровня железа сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом, исследование уровня ферритина в крови	C	5
Пациенту с ХБП и анемией, который ранее не получал препараты железа, при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл назначены препараты железа	C	5
Пациенту с ХБП и анемией ниже 100 г/л назначены ЭСП (эритропоэзстимулирующие препараты)	C	5

*-Уровень убедительности рекомендаций

** - Уровень достоверности доказательств

Гиперферритинемические синдромы

- Существует четыре состояния, характеризующихся высоким уровнем ферритина, которые имеют схожие клинические и лабораторные особенности, предполагая общий патогенетический механизм
- Все состояния связаны с жизнеугрожающим гипервоспалением и полиорганной недостаточностью
- Исключительно высокие уровни ферритина, наблюдаемые в этих состояниях могут быть не только продуктом воспаления, но и сами способствовать развитию цитокинового шторма
 - **Синдром активации макрофагов (MAS)**
 - **Болезнь Стилла у взрослых (AOSD)**
 - **Катастрофический антифосфолипидный синдром (сAPS)**
 - **Септический шок**

Гиперферритинемические синдромы

- **Синдром активации макрофагов (MAS)**

Первичный MAS называется гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ), связан с генетически детерминированным гипервоспалением, вызванным инфекционными агентами. Приобретенные (вторичные) формы MAS также запускаются инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными заболеваниями и состояниями приобретенного иммунодефицита (например, после трансплантации органов)

- **Болезнь Стилла у взрослых (AOSD)**

Системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, предположительно, реактивный синдром, при котором различные инфекционные агенты действуют как триггеры при генетической предрасположенности хозяина. Характерны лихорадка, артрит, типичная кожная сыпь, коррелирующая с дневной лихорадкой и нейтрофильный лейкоцитоз

- **Катастрофический антифосфолипидный синдром (cAPS)**

Характеризуется клиническими признаками полиорганной дисфункции, развивающимися в течение очень короткого периода времени, множественными окклюзиями мелких сосудов. Лабораторное подтверждение — наличие антифосфолипидных антител (aPL), обычно в высоком титре. Триггером выступают инфекция или травма

Лабораторные проявления гиперферритинемических синдромов

	Септический шок	cAPS	AOSD	MAS
Гиперферритинемия	+	71%	70 - 89%	87 - 100%
Ферритин (нг/мл)	21 – 2 210	250 -2 875	223-54 924	994-189 721
Гиперцитокинемия	+	+	+	+
Инфекция как триггер	100%	+	+	+
Тромбоцитопения	+	46%	-	89%
Анемия	+	Гемолитическая, 35%	68%	67 - 82%
Лейкопения	+	НД	-	39 - 56%
Коагулопатия	+	ДВС (15%)	Редко	+
СОЭ/СРБ (↑ или ↓)	↑	↑	↑ (99%)	СОЭ↓/СРБ ↑
Гипертриглицеридемия	+	НД	НД	77 -100%

cAPS — катастрофический антифосфолипидный синдром

AOSD — болезнь Стилла у взрослых

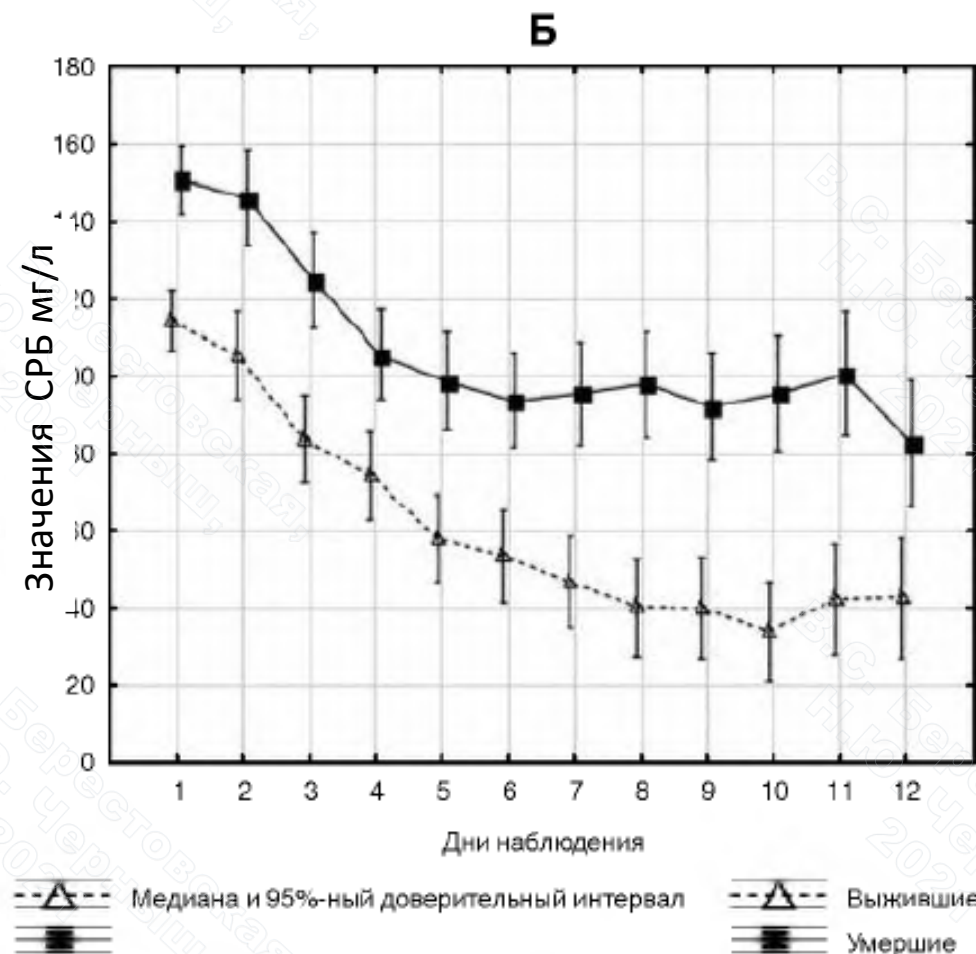
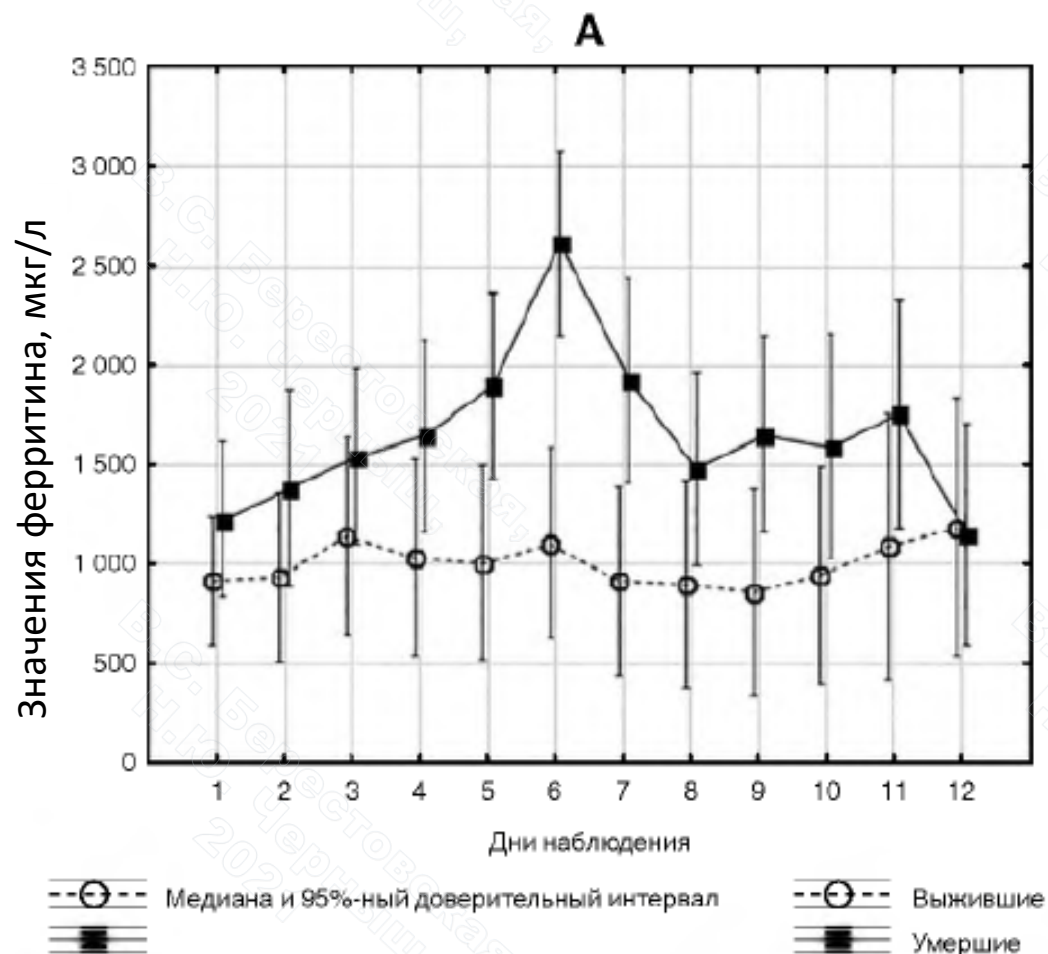
MAS — синдром активации макрофагов

Лабораторные проявления при COVID-19

	Выжившие	Умершие	<i>p</i>
Интерлейкин-6 (пг/мл), Me (IQR)	20,1 (4,3-102,7)	66,8 (19,2-268,0)	0,042*
Интерлейкин-10 (пг/мл), Me (IQR)	11,6 (6,0-16,4)	21,9 (16,0-44,4)	0,0004*
Интерлейкин-18 (пг/мл), Me (IQR)	596,0 (372,1-946,3)	663,9 (542,0-1 032,5)	0,261**
Прокальцитонин (нг/мл), Me (IQR)	0,10 (0,08-0,13)	0,66 (0,14-4,60)	0,0007*
Ферритин (мкг/л), Me (IQR)	969,0 (577,0-1 464,0)	1 311,5 (727,0-3 045,0)	0,212**
СРБ (мг/л), Me (IQR)	105,8 (52,9-138,3)	129,9 (75,7-155,4)	0,176**

Показатели, отражающие метаболизм железа у больных с уровнем ферритина от 1 500 до 2 500 мкг/л (оценены в проспективном режиме): уровень железа — всегда у нижней границы нормы (13 исследований, пределы колебаний 2,1-13,6 ммоль/л при норме 12,5-32,2 ммоль/л), уровень трансферина преимущественно ниже нормы ($n = 17$; 1,1-1,9 г/л при норме 2,00-3,36 г/л), уровень миоглобина — в пределах референсных значений ($n = 10$; 29,9-94,3 нг/мл при норме 17,4-106,0 нг/мл)

Лабораторные проявления при COVID-19



Гиперферритинемия у критических пациентов

- Ретроспективное обсервационное исследование было выполнено в клинике Charité, Berlin.
- Данные пациентов 2 623 пациентов с гиперферритинемией в ОРИТ в период с января 2006 года по август 2018 были извлечены из электронных медицинских систем.
- Все пациенты 18 лет или старше с хотя бы одним значением ферритина более 500 мкг/л в ОРИТ. Период наблюдения определялся с момента поступления в реанимацию до выписки из больницы, перевода или смерти. У пациентов с несколькими измерениями ферритина включалось наибольшее значение ферритина.
- Как часть post hoc анализа, дополнительно искали всех включенных пациентов с измеренными растворимыми рецепторами интерлейкина 2 (sIL-2R) в качестве одного из критериев гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Гиперферритинемия у критических пациентов

Признак	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, <i>n</i> = 40	Септический шок, <i>n</i> = 626	Сепсис без шока, <i>n</i> = 1003	Другие, <i>n</i> = 954	<i>p</i>
Возраст	47 (33–62)	59 (46–71)	63 (49–72)	64 (51–74)	< 0.001
Ферритин, мкг/л	31 674 (15 121–87 975)	1 545 (964–4 175)	1 448 (836–2 803)	974 (696–1 795)	< 0.001
sIL-2R, Е/мл	7 072 (3 159–13 743)	2571 (1483–5856)	1761 (1045–5231)	2586 (991–4294)	0.001
ЭКМО, %	15.0	14.7	7.1	2.6	<0.001
Длительность в ОРИТ, дни	20.0 (11.3–37.3)	32.9 (12.7–72.3)	26.5 (10.0–58.0)	8.0 (3.0–22.0)	< 0.001
Умершие, %	60,0	43,6	32,5	14,9	<0.001

Гиперферритинемия у критических пациентов

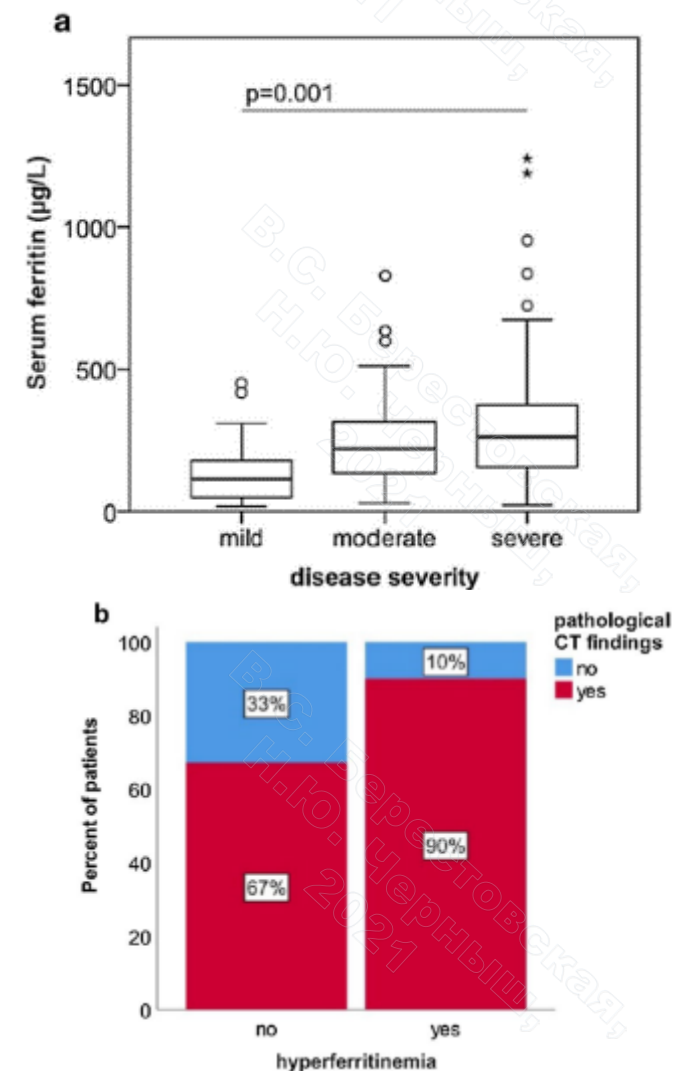
Заболевание	Ферритин, мкг/л	Заболевание	Ферритин, мкг/л
Вирус ветряной оспы	1 935 (752–2 691)	Туберкулёз	1 198 (752–3 131)
Гепатиты	1 928 (793–3 391)	Вирус Эпштейна-Барр	1 172 (829–5 274)
Острые/хр. болезни печени	1435 (817–3,754)	Острые/хр. болезни почек	1 034 (713–1 878)
Вирус простого герпеса	1 462 (831–2 153)	Аутоиммунные заболевания	953 (708–1 687)
Малярия	1 587	Грипп	1 429 (916–1 547)
Бактериальная, вирусная, грибковая инфекция	996 (702–1 777)	Стволовые клетки/органный трансплантация	1 227 (808–2 467)
ВИЧ	1 216 (853–1 760)	ЦМВ	1 269 (850–2 591)
Воспаление без инфекции	981 (692–1 759)	Гематологические злокач.	846 (653–1 680)
Солидные опухоли	905 (692–1 748)		

Гиперферритинемия у критических пациентов

- Данное исследование включало крупнейшую смешанную когорту ОРИТ с широким перечнем состояний, связанных с гиперферритинемией.
- Концентрация 9 083 мкг/л для ферритина является надежным маркером, гарантирующим подтверждение или исключение ЛГЛ с чувствительностью 92,5% и специфичностью 91,9%.
- Порог отсечения у конкретного пациента в 500 мкг/л вполне оправдан, потому что эти пациенты могут иметь начальный уровень ферритина значительно ниже, чем 9 083 мкг/л с резким увеличением по мере прогрессирования ГЛГ.
- Гиперферритинемия была наиболее выраженной у пациентов с ГЛГ, далее следуют пациенты септическим шоком, сепсисом и другими заболеваниями.
- Ферритин — доступная методика и его следует измерять у пациентов в ОРИТ с неясным воспалением для увеличения скорости обнаружения ГЛГ.

Гиперферритинемия после COVID-19

- Результаты проспективного многоцентрового наблюдательного когортного исследования CovILD (ClinicalTrials.gov, NCT04416100), с включением 109 участников, обследованных через 60 ± 12 дней после появления первых симптомов COVID-19.
- Гиперферритинемия присутствовала в 38% случаев и чаще при предшествующем тяжелом или критическом COVID-19.
- 90% пациентов с анемией ранее перенесли COVID-19 в тяжелой до критической формах.
- Пациенты имели анемию воспаления (70%), комбинированную форму анемии воспаления и ЖДА (20%), тогда как ЖДА была обнаружена только в одном случае.
- Стойкая гиперферритинемия в значительной степени связана с тяжелым течением заболевания, патологией легких на компьютерной томографии и снижением работоспособности по сравнению с пациентами без гиперферритинемии.



Показатели обмена железа и маркеры воспаления после COVID-19

Disease severity	Легкое (N = 22)	Умеренное (N = 34)	Тяжелое (N = 53)	p value
Markers of iron homeostasis				
Iron, $\mu\text{mol/L}$	18 ± 6	16 ± 6	15 ± 6	0.174
Transferrin saturation, %	27 ± 11	26 ± 9	24 ± 10	0.434
Ferritin, $\mu\text{g/L}$	139 ± 118	260 ± 183	317 ± 271	0.001
Soluble transferrin receptor, mg/L	2.9 ± 0.8	3.2 ± 0.9	3.8 ± 1.3	< 0.001
sTFRF index, $(\text{mg/L})/(\mu\text{g/L})$	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.7 ± 0.9	0.295
Hepcidin-25, $\mu\text{g/L}$	14 ± 10	22 ± 14	20 ± 13	0.073
Hematological parameters				
Hemoglobin, g/L	139 ± 12	138 ± 13	139 ± 17	0.650
Leucocytes, 10^9 cells/L	5.7 ± 1.6	6.1 ± 2.2	6.4 ± 2.1	0.253
Thrombocytes, 10^9 cells/L	251 ± 47	254 ± 60	259 ± 78	0.998
Markers of inflammation				
Interleukin 6, ng/L	1.45 ± 2.1	1.96 ± 1.9	4.43 ± 6.6	0.017
C-reactive protein, mg/dL	0.2 ± 0.3	0.2 ± 0.2	0.4 ± 0.6	0.067
Pro-calcitonin, $\mu\text{g/L}$	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.03	0.04 ± 0.04	0.332

Data are presented as mean $\pm$ 1 SD. Disease severity was categorized according to the need of medical treatment: mild, outward treatment, moderate, inward treatment, severe, inward treatment respiratory support (oxygen supply or mechanical ventilation). p values depict significant differences between severity groups

sTFRF index soluble transferrin receptor/log ferritin index

Витамин В12-дефицитная анемия

Клинические рекомендации ID:536, 2021

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на В12-дефицитную анемию проведение общего (клинического) анализа крови с определением абсолютного и относительного числа ретикулоцитов и эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC) для верификации диагноза.
- Рекомендуется пациентам с подозрением на В12-дефицитную анемию проведение анализа крови, включающего общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, ЛДГ, общий и свободный билирубин, ферритин, железо сыворотки, ОЖСС, трансферрин, НТЖ.
- При В12-дефицитной анемии показатели сывороточного железа и ферритина, как правило, высокие. Однако у пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сочетание дефицита кобаламина и железа. В этих случаях типичная лабораторная картина В12-дефицитной анемии может нивелироваться, что препятствует своевременной диагностике заболевания и приводит к отсрочке назначения патогенетической терапии.
- Адекватность терапии можно оценить по нормализации показателя ЛДГ, развитию ретикулоцитарного криза на 5-7 дни лечения и изменениям ретикулоцитарных индексов, которые опережают развитие ретикулоцитарного криза.
- Дополнительную информацию об эффективности лечения может представить положительная динамика сывороточных показателей обмена железа (снижение или нормализация показателей ферритина и железа) и, при возможности, гомоцистеина (нормализация показателя).

Витамин B12-дефицитная анемия

Клинические рекомендации ID:536, 2021

Критерии качества	УУР*	УДД**
Проведен общий анализ крови	C	5
Проведен анализ крови биохимический, включающий определение общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ЛДГ, общего билирубина, свободного билирубина	C	5
Проведены исследования крови с определением концентрации витамина B12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с подозрением на B12-дефицитную анемию	C	5
Проведено лечение цианокобаламином пациентам с установленным диагнозом B12-дефицитной анемии	A	2

*-Уровень убедительности рекомендаций

** - Уровень достоверности доказательств

Фолиеводефицитная анемия

Клинические рекомендации ID:540, 2021

- Рекомендуется всем пациентам с неясной макроцитарной анемией проведение следующих лабораторных исследований для диагностики ФДА: общий клинический анализ крови с определением ретикулоцитов и эритроцитарных индексов (MCV); определение витамина B12 и фолиевой кислоты в крови; биохимический анализ крови (ЛДГ, билирубина, ферритина, железа, трансферрина, гомоцистеина; прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) для исключения аутоиммунной гемолитической анемии). УУР С, УДД 5.
- Эффективность терапии можно также оценить по нормализации сывороточных показателей фолатов, ЛДГ, свободного и связанного билирубина, гомоцистеина.
- Дополнительную информацию об эффективности лечения может представить динамика сывороточных показателей обмена железа (снижение или нормализация показателей ферритина и железа).

Фолиеводефицитная анемия

Клинические рекомендации ID:540, 2021

Критерии качества	УУР*	УДД**
Проведен общий анализ крови	C	5
Проведен биохимический анализ крови, включающий определение ЛДГ, свободного и связанного билирубина, ферритина, железа, гомоцистеина, цианокобаламина (витамин B12), фолиевой кислоты (витамин B9)	C	5
Проведено лечение фолиевой кислотой пациентам с установленным диагнозом фолиеводефицитной анемии	B	3
Назначена профилактически фолиевая кислота беременным	C	5

*-Уровень убедительности рекомендаций

** - Уровень достоверности доказательств

Критерии диагностики посттрансфузионной перегрузки железом

- Стойкое повышение уровня сывороточного ферритина (свыше 1000 мкг/л) в отсутствии очевидного воспалительного, деструктивного или опухолевого процесса;
- Снижение уровня сывороточного трансферрина и ОЖСС, — повышение коэффициента НТЖ ($> 60\%$);
- Повышенная экскреция железа с мочой (спонтанная и индуцированная введением дефероксамина — «десфераловый тест»);
- Повышенное количество сидеробластов в костном мозге;
- Радиологические критерии: магнитно-резонансная томография печени и сердца по специальной программе T2 позволяет выявить накопления железа на доклинической стадии.

Мониторинг показателей, отражающих степень перегрузки железом

- Для контроля эффективности хелаторной терапии необходимо мониторировать:
 - ферритин
 - ОЖСС
 - НТЖ
- Частота исследования 1 раз в 1-3 месяца в зависимости от целей и дозы хелаторной терапии
- Определение содержания железа в печени и сердце с помощью МРТ в режиме T2 рекомендуется проводить 1 раз в 6-12 месяцев
- Исследование костного мозга и биопсия печени с последующими морфологическими и гистохимическими исследованиями — по показаниям

Мужчина, 21 год

- Считает себя больным анемией около 5 лет
- Диагноз и характер анемии не уточнены
- Анамнез: анемия средней степени тяжести. Тромбоцитоз. Антитела к эритроцитам не обнаружены. Проба Кумбса — отрицательно. АТ к лямблиям — не обнаружены. Мутация 12 экзоне к JAK2 — не обнаружено. ФГД и колоноскопия — без особенностей
- В анализах длительно повышенные сывороточное железо, ферритин и показатели тромбоцитов (*формат текста сохранен из выписки пациента от 06.10.2021*)
- Печень и селезенка не увеличены

Находился(лась) в отделении с 22.09.2021 по 06.10.2021

с диагнозом: основной: D50.8 Другие железодефицитные анемии, анемия тяжелой степени тяжести, серповидноклеточная, микросфероцитарная

Жалобы при поступлении: на общую слабость, головокружение, утомляемость

Клинический анализ крови

Показатель	Результат
Цветной показатель	0,4
WBC (лейкоциты)	4,7
NEUT (нейтрофилы)	2,9
LY (лимфоциты)	1,2
MO (моноциты)	0,5
EO (эозинофилы)	0,10
BASO (базофилы)	0,04
RBC (эритроциты)	5,69 ^
HGB (гемоглобин)	73
HCT (гематокрит)	24,9
MCV (средний объём эритроцита)	43,8
MCH (среднее содержание Hb в эритроците)	12,8
MCHC (ср. концентрация Hb в эритроците)	293
RDW-CV (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, коэффициент вариации)	29,9 ^
PLT (тромбоциты)	887 ^
PCT (тромбокрит)	0,88 ^
MPV (средний объём тромбоцита)	10,0 ^
PDW (распределение тромбоцитов по объёму)	12,2
COЭ (метод Westergren)	3

Взятие биоматериала: 18.11.2020 08:01

Клинический анализ крови

Показатель	Результат	Референсные значения	Единицы
Цветной показатель	0,4	0,8 - 1,1	
WBC (лейкоциты)	4,0	4,0 - 9,0	x10 ⁹ /л
RBC (эритроциты)	5,69 ^	4,50 - 5,50	x10 ¹² /л
HGB (гемоглобин)	81	132 - 164	г/л
HCT (гематокрит)	25,7	32,0 - 51,0	%
MCV (средний объём эритроцита)	45,2	80,0 - 105,0	фл
MCH (среднее содержание Hb в эритроците)	14,2	26,0 - 34,0	пг
MCHC (ср. концентрация Hb в эритроците)	315	300 - 380	г/л
RDW-CV (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму, коэффициент вариации)	30,6 ^	10,5 - 16,0	%
PLT (тромбоциты)	1045 ^	150 - 400	x10 ⁹ /л
PCT (тромбокрит)	1,09 ^	0,10 - 0,40	%
MPV (средний объём тромбоцита)	10,4 ^	4,5 - 9,5	фл
PDW (распределение тромбоцитов по объёму)	12,3	14,5 - 18,5	%

Комментарии к пробе: тромбоциторно-эритроцитарная интерференция
 тромбоцитоз, анизоцитоз тромбоцитов
 эритроцитоз, каплевидные эритроциты, серповидные эритроциты, шизоциты, овалоциты
 полихроматофильные эритроциты
 легкая степень анемии (гипохромная, микроцитарная)

2 - 15

мм/час

Комментарии к пробе: тромбоциторно-эритроцитарная интерференция тромбоцитоз, анизоцитоз тромбоцитов, агрегация тромбоцитов эритроцитоз, каплевидные эритроциты, серповидные эритроциты, шизоциты, овалоциты анемия средней степени тяжести (гипохромная, микроцитарная)

Железо в сыворотке

Метод и оборудование: Колориметрический фотометрический (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария)

Концентрация	↑ 41.11 мкмоль/л	11.00 - 28.00
--------------	------------------	---------------

Креатинин в сыворотке

Метод и оборудование: Кинетический (метод Яффе) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария)

Концентрация	64.16 мкмоль/л	62.00 - 106.00
Скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI)	133.85 мл/мин/1,73м ²	более 60.00

Ферритин

Метод и оборудование: Иммунотурбидиметрия (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария)

Концентрация	↑ 306.7 мкг/л	20.0 - 250.0
--------------	---------------	--------------

Трансферрин

Метод и оборудование: Иммунотурбидиметрия (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария)

Концентрация	↓ 1.92 г/л	2.00 - 3.60
Коэффициент насыщения трансферрина железом	↑ 85.2 %	20.0 - 50.0

Витамин В12 (цианокобаламин)

Метод и оборудование: Электрохемилюминесцентный иммуноанализ (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария)

Концентрация	509.00 пг/мл	191.00 - 663.00
--------------	--------------	-----------------

Билирубин прямой

Метод и оборудование: Колориметрический (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария)

Концентрация	↑ 5.32 мкмоль/л	0.00 - 5.00
--------------	-----------------	-------------

Билирубин непрямой

Метод и оборудование: Расчетный

Концентрация	11.86 мкмоль/л	
--------------	----------------	--

Билирубин общий

Метод и оборудование: Колориметрический (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария)

Концентрация	17.18 мкмоль/л	0.00 - 21.00
--------------	----------------	--------------

* - Референсные значения приводятся с учетом возраста, пола, фазы менструального цикла, срока беременности.

Интерпретацию полученных результатов проводит врач в совокупности с данными анамнеза, клиническими данными и результатами других диагностических исследований.

Анализ от 28.08.2021

Название/показатель

Результат

Референсные значения *

Общий анализ крови

Метод и оборудование: Кондуктометрический метод, SLS(натрий лаурил сульфат)-метод, проточная цитофлуориметрия (XN-9000, Sysmex, Япония)

Лейкоциты (WBC)	↓ 3.80 *10 ⁹ /л	4.00 - 10.00
Эритроциты (RBC)	5.26 *10 ¹² /л	4.30 - 5.70
Гемоглобин (HGB)	↓ 68 г/л	132 - 173
Гематокрит (HCT)	↓ 26.7 %	39.0 - 49.0
Средний объем эритроцита (MCV)	↓ 50.8 fL	80.0 - 99.0
Средн. сод. гемоглобина в эр-те (MCH)	↓ 12.9 пг	27.0 - 34.0
Средн. конц. гемоглобина в эр-те (MCHC)	↓ 255 г/л	300 - 380
Тромбоциты (PLT)	281 *10 ⁹ /л	150 - 400
Комментарий лаборатории	Гемоглобин проверен дважды.	

Ретикулоциты

Метод и оборудование: Проточная цитофлуориметрия (XN-9000, Sysmex, Япония)

Ретикулоциты, % (RET%)	1.9 %	0.7 - 1.9
Ретикулоциты (RET#)	↑ 101.0 *10 ⁹ /л	23.0 - 70.0
Фракция незрелых ретикулоцитов (IRF)	↑ 19.3 %	2.3 - 13.4
Фракция низкой флюоресценции (LFR)	↓ 80.7 %	83.0 - 97.0
Фракция средней флюоресценции (MFR)	13.4 %	2.9 - 15.9
Фракция высокой флюоресценции (HFR)	↑ 5.9 %	0.0 - 1.7
Комментарий лаборатории	Гемоглобин проверен дважды.	

* - Референсные значения приводятся с учетом возраста, пола, фазы менструального цикла, срока беременности.

Интерпретацию полученных результатов проводит врач в совокупности с данными анамнеза, клиническими данными и результатами других диагностических исследований.

Анамнез жизни: Трансфузии ЭМОЛТ №10 (23, 30 сентября 2021, 1, 4, 5 октября 2021, 12, 15, 16, 18, 23 ноября 2021)

Семейный анамнез: по болезням крови неотягощен, трансфузии компонентов крови в семье отрицает. Есть младшая сестра - не обследована, данных об анемии нет.

Анамнез заболевания: Данных об анализах в первые годы жизни нет, со слов, в 3 года впервые выявлена анемия - не обследован, терапию не получал.

В 14 лет впервые консультирован гематологом в связи с анемией легкой степени тяжести, в б/х - железо 20,5 мкмоль/л, трансферрин 2,93 г/л. Получал препараты железа с постепенным повышением гемоглобина.

Повторно обратился к гематологу в 18 лет в связи с эпизодом снижения гемоглобина (ОАК от 18.10.18 - лейкоциты 3,51 т/мкл, АН 1,69 т/мкл, гемоглобин 109 г/л, эритроциты 5,9 млн/мкл, MCV 64, MCH 18,5, тромбоциты 268 т/мкл), в б/х - ферритин 168,97 нг/мл, трансферрин 2,52 г/л, сывороточное железо 36,8 мкмоль/л, ЭФГДС - контактный гастродуоденит. Повторный курс мальтофера с повышением гемоглобина до 124 г/л. При обследовании в 20 лет - б/х анализ крови (26/08/20) - фолиевая кислота 14,13 моль/л, витамин B12 509 пг/мл, общий билирубин 17,18 мкмоль/л, железо 41,11 мкмоль/л, трансферрин 1,92 г/л, КНТЖ 85,2%, ферритин 306,7 мкг/л. ОАК - лейкоциты 3,8 т/мкл, тромбоциты 281 т/мкл, гемоглобин 68 г/л, эритроциты 5,26 млн/мкл, MCV 50,8, MCH 12,9.

Заключение: Учитывая данные анамнеза, результаты проведенного обследования

- расширение эритроцитарного ростка;
- черты дисэритропоэза в эритроидном ростке;
- 80% кольцевидных сидеробластов;
- повышение ферритина.

Наиболее вероятным представляется наличие у пациента наследственной сидеробластной анемии. Пациенту рекомендуется начать терапию пиридоксином (B6) в высоких дозах. Планируется проведение МГИ для подтверждения диагноза.

Для оценки перегрузки печени и миокарда выполнено МРТ в режиме T2*. Учитывая перегрузку железом печени III степени показано начало хелаторной терапии (дефиразирокс).

Анемия. Диагностические тесты

Одна из наиболее распространенных медицинских проблем.

Клиническая и лабораторная оценка требует логического подхода

- Определение наличия анемии
(ключ к диагностике)

- Определение основной этиологии



- Общий анализ крови
- Эритроцитарные индексы
- Ретикулоциты
- Ретикулоцитарные индексы

- Биохимический поиск
 - о Обмен железа
 - о Витамины
 - о Эритропоэтин
 - о Маркеры воспаления

Симптомы и признаки анемии

- Ненадежны в прогнозировании степени анемии
- Многочисленны, но крайне важны длительность и исходное состояние здоровья пациента (компенсаторные механизмы)
- Связаны с недостатком доставки кислорода (усталость и одышка)
- При физикальном обследовании анемия проявляется бледностью слизистых оболочек и тахикардией в покое

Стандартный набор показателей общего анализа крови (исходное исследование) в диагностике анемий указывает на наличие и морфологическую характеристику анемического синдрома, **биохимические маркеры** указывают на диагноз.

Протопорфирин цинка

- На последнем этапе синтеза гемоглобина протопорфирин Fe объединяется с глобином для получения гемоглобина
- Недостаток железа приводит к замене на цинк — синтезируется протопорфирин цинка
- Нормальное соотношение железа к цинку в протопорфирине составляет приблизительно около 30000: 1
- Протопорфирин цинка (ZPP) увеличится до измеримых концентраций с прогрессирующим дефицитом железа



Железодефицитная анемия

- Нв снижен, Эр — вначале увеличены, далее прогрессивно снижаются
- Микроцитоз, гипохромия, м.б. нормо- или гиперрегенераторная, при длительном течении пойкилоцитоз
- Ферритин ниже 15 мкг/л
- Трансферрин повышен
- ОЖСС повышена
- Сывороточное железо снижено
- НТЖ обычно <15%
- sTfR — активизированы
- ZPP — нарастает

Дата поступления: 20.06.1941, 79 лет

Дата выписки: 14.05.2021

Госпитализация: 20.05.2021 11:00

Госпитализация: Экстренная, по направлению: СПб ГБУЗ ГССМП

Диагноз выписки:

Хроническая железодефицитная анемия тяжелой степени.

Соп.: Генерализованный атеросклероз. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз.

Гипертоническая болезнь II ст. Артериальная гипертензия 3 ст. риск ССО 4ст. ХСН IIa

ф.кл. Сахарный диабет II типа, целевой уровень Hb1Ac 7%

На момент поступления:

У пациентки старческого возраста, страдающей длительное время железодефицитом, имеет место клинико-инструментальная картина хронической анемии тяжелой степени.

Выполнена гемотрансфузия двух доз эритроцитарной взвеси. Осложнений не выявлено.

Выписывается на амбулаторный этап лечения у гематолога по месту жительства.

Общий анализ крови

Показатель	Результат
Лейкоциты	$3,82 \cdot 10^9 / \text{л}$
Эритроциты	$1,41 \cdot 10^{12} / \text{л}$
Гемоглобин	57 г/л
Гематокрит	16,9 %
MCV	119,9 fl
MCH	40 pg
MCHC	337 г/л
RDW-SD	-
RDW-CD	17,6 %
Тромбоциты	$72 \cdot 10^9 / \text{л}$
Ретикулоциты	-

Показатель	Ед. изм.	Норма	14.05.2021
Общий анализ крови			
Лейкоциты	$10^9 / \text{л}$	(4 - 9)	3,82
Эритроциты	$10^{12} / \text{л}$	(3.8 - 5.2)	1,41
Гемоглобин	г/л	(120 - 161)	57
Гематокрит	%	(35 - 47)	16,9
Средний объем эритроцита	фл	(80 - 95)	119,9
Среднее содержание гемоглобина	пг	(27 - 31)	40
Средняя концентрация гемоглобина	г/л	(330 - 380)	337
Ширина распределения эритроцитов	%	(11 - 15)	17,6
Тромбоциты	$10^9 / \text{л}$	(150 - 400)	72
Средний объем тромбоцита	фл	(7.4 - 10.4)	13,6
Тромбокрит	%	(0.15 - 0.4)	0,1
Нейтрофилы %	%	(43 - 76)	77,9
Лимфоциты %	%	(17 - 37)	18,1

Биохимия

Показатель	Результат
АлаТ	30 Ед/л
АсаТ	46 Ед/л ↑
Амилаза	12 Ед/л ↓
Билирубин общий	20,8 мкмоль/л ↑
Глюкоза	8,34 ммоль/л ↑
Креатинин М	114 мкмоль/л ↑
Общий белок	66 г/л

Биохимический анализ крови				
Аланинаминотрансфераза	Ед/л	(< 31)		30
Амилаза	Ед/л	(25 - 110)		12
Аспартатаминотрансфераза	Ед/л	(< 31)		46
Билирубин общий	мкмоль/л	(3.4 - 20.5)		20,8
Глюкоза	ммоль/л	(3.89 - 6)		8,34
Креатинин М	мкмоль/л	(62 - 98)		114
Общий белок	г/л	(64 - 83)		66

Диагноз: ЖДА

Лабораторные маркеры:
Ферритин

Сывороточное железо

Трансферрин???????????

Общий анализ крови

Показатель	Результат
Лейкоциты	$2,93 \cdot 10^9/\text{л}$
Эритроциты	$2,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	87 г/л
Гематокрит	25,5 %
MCV	102 fl
MCH	35 pg
MCHC	341 г/л
RDW-SD	-
RDW-CD	32,4 %
Тромбоциты	$63 \cdot 10^9/\text{л}$
Ретикулоциты	-

Показатель	Ед. изм.	Норма	17.05.2021	19.05.2021
Общий анализ крови				
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	(4 - 9)		2,93
Эритроциты	$10^{12}/\text{л}$	(3.8 - 5.2)		2,5
Гемоглобин	г/л	(120 - 161)		87
Гематокрит	%	(35 - 47)		25,5
Средний объем эритроцита	фл	(80 - 95)		102
Среднее содержание гемоглобина	пг	(27 - 31)		35
Средняя концентрация гемоглобина	г/л	(330 - 380)		341
Ширина распределения эритроцитов	%	(11 - 15)		32,4
Ширина распределения тромбоцитов	%	(10 - 20)		19,9
Тромбоциты	$10^9/\text{л}$	(150 - 400)		63
Средний объем тромбоцита	фл	(7.4 - 10.4)		9,6
Тромбокрит	%	(0.15 - 0.4)		0,06
Нейтрофилы %	%	(43 - 76)		62,9
Лимфоциты %	%	(17 - 37)		29,9
Моноциты %	%	(3 - 11)		4,7
Эозинофилы %	%	(0.5 - 6)		2,06
Базофилы %	%	(< 1)		0,42
Нейтрофилы	$10^9/\text{л}$	(1.2 - 6.8)		1,84
Лимфоциты	$10^9/\text{л}$	(1.2 - 3)		0,88
Моноциты	$10^9/\text{л}$	(0.3 - 0.8)		0,138
Эозинофилы	$10^9/\text{л}$	(< 0.3)		0,06
Базофилы	$10^9/\text{л}$	(< 0.065)		0,012

Рекомендации при выписке

Результаты COVID-19:

Экспресс тест на новую коронавирусную инфекцию отрицательный от 14.05.2021.

Контакт с инфицированным НКВИ 20.05.2021г. Эпид.№886679

Рекомендации:

1. Продолжить лечение у гематолога по месту жительства.
2. Контроль гемограмм амбулаторно.
3. Мальтофер/ Фенюльс по 1 таб. 3 раза в день или Сорбифер по 1 таб. 2 раза в день длительно.
4. При снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л решение вопроса о трансфузии компонентов крови.
5. ВКС, УЗИ ОБП амбулаторно.
6. Соблюдение режима самоизоляции в течение 14 дней или до получения двух отрицательных ПЦР РНК Sars-cov2.
7. Следить за состоянием.

Пациентка М.

Общий анализ крови

Показатель	Результат
Лейкоциты	$4,14 \cdot 10^9/\text{л}$
Эритроциты	$4,24 \cdot 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	88 г/л
Гематокрит	31,2 %
MCV	74,1,9 fl
MCH	20,9 pg
MCHC	282 г/л
RDW-SD	-
RDW-CD	16,7%
Тромбоциты	$312 \cdot 10^9/\text{л}$
Ретикулоциты	-

Клинический анализ крови				
Исследование	Результат	Единицы	Референсные значения	Комментарий
Гематокрит	31.2*	%	35.0 - 47.0	
Гемоглобин	8.8*	г/дл	11.7 - 16.0	
Эритроциты	4.21	млн/мкл	3.80 - 5.30	АНИЗОЦИТОЗ СМЕШАННОГО ТИПА С ПРЕОБЛАДАНИЕМ МИКРОЦИТОВ - НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ГИПОХРОМИЯ - УМЕРЕННАЯ
MCV (ср. объем эритроц.)	74.1*	фл	81.0 - 101.0	
RDW (шир. распредел. эритроц.)	16.7*	%	11.6 - 14.8	
MCH (ср. содерж. Hb в эр.)	20.9*	пг	27.0 - 34.0	
MCHC (ср. конц. Hb в эр.)	28.2*	г/дл	31.0 - 36.0	
Тромбоциты	312	тыс/мкл	150 - 400	
Лейкоциты	4.14*	тыс/мкл	4.50 - 11.00	
Нейтрофилы (общ. число), %	50.8	%	48.0 - 78.0	При исследовании крови на гематологическом анализаторе патологических клеток не обнаружено. Количество палочкоядерных нейтрофилов не превышает 6%
Лимфоциты, %	38.9*	%	19.0 - 37.0	
Моноциты, %	8.2	%	3.0 - 11.0	
Эозинофилы, %	1.9	%	1.0 - 5.0	
Базофилы, %	0.2	%	< 1.0	
Нейтрофилы, абс.	2.10	тыс/мкл	1.56 - 6.13	
Лимфоциты, абс.	1.61	тыс/мкл	1.18 - 3.74	
Моноциты, абс.	0.34	тыс/мкл	0.20 - 0.95	
Эозинофилы, абс.	0.08	тыс/мкл	0.00 - 0.70	
Базофилы, абс.	0.01	тыс/мкл	0.00 - 0.20	
СОЭ (по Вестергрену)	16	мм/ч	< 30	

Диагноз основной: Лейкопения 1-ой степени

Железодефицитная постгеморрагическая анемия, ремиссия
после терапии препаратами железа

Сопутствующий: Миома матки с кровотечениями

Дообследование:

КАК, ОАМ, Ферритин, В-12, фолиевая кислота, билирубин, креатинин

Диета, богатая мясом, печенью

Диагноз. Лейкопения 1 ст. Железодефицитная постгеморрагическая анемия, ремиссия после терапии препаратами железа.

Соп. Аутоиммунный тиреоидит. Миома матки с кровотечениями. Хронический бронхит курильщика?

Рекомендуется дообследование

1. Режим общий.
- 2 Диета, богатая мясом, печенью.
- 3 ФГДС с тестом на Геликобактер пилори. ФКС. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, щитовидной железы, ФЛГили КТ органов грудной клетки 1 р в год.
4. Клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на ферритин, витамины В12, фолиевую кислоту, билирубин, креатинин.
5. Прием ангиовита по 1т 2р в день 1 месяц, затем - по 1т в день 2 месяца.
6. Женщинам - консультация гинеколога
7. Лечение сопутствующих заболеваний.

Биохимия

Биоматериал: Сыворотка крови (кровь)		Доп. биоматериал: Кровь		
Иммунохимические исследования крови				
Показатель	Результат	Ед. изм.	Референсные пределы	Комментарий
V12 Цианокобаламин	270.8	пг/мл	189 - 833	
Фолиевая кислота	4.01	нг/мл	3,1 - 20	

Исследование	Результат	Ед. изм.
V12	270,8	пг/мл
Фолиевая кислота	4,01	нг/мл
АТ-ТПО	889,2 (<5,6)	Ед/мл

Ферритин	17 мкг/л	10 — 120 мкг/л	
T3 свободный	4.0 пмоль/л	3.0 — 5.6 пмоль/л	
T4 свободный	9.93 пмоль/л	9.00 — 19.05 пмоль/л	
ТТГ	4.09 мЕд/л *	0.4 — 4.0 мЕд/л	Технология ARCHITECT, Abbott (США)
АТ-ТПО	889.2 Ед/мл *	< 5.6	
Паратгормон	4.7 пмоль/л	1.45 — 10.41 пмоль/л	
Витамин 25(OH) D	39 нг/мл	СМ.КОММ.	< 10 нг/мл - выраженный дефицит; < 20 - дефицит; 20-30 - недостаточность; 30-100 - адекватный уровень (целевые значения при коррекции дефицита вит. D - 30-60); > 150 - возможен токсический эффект.

Пациентка И.

Общий анализ крови

Показатель	Результат
Лейкоциты	$8,9 \cdot 10^9/\text{л}$
Эритроциты	$3,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	89 г/л
Гематокрит	23 %
MCV	79,2 fl
MCH	26,1 pg
MCHC	313 г/л
RDW-SD	45,2 fl
RDW-CD	14,2 %
Тромбоциты	$176 \cdot 10^9/\text{л}$
Ретикулоциты	6 ‰
СОЭ	32 мм/час

- Пациентка 24 года, жалобы на слабость, утомляемость, одышку
- 2018 г гемоглобин 89 г/л — ЖДА, терапия без динамики гемоглобина
- КАК февраль 2019 г
- Ферритин 127,8 нг/мл
- Сывороточное железо 15,4 мкмоль/л
- Ds: НЯК

Благодарим за внимание