

Залізодефіцитна анемія

Вступ.

1. Визначення.

Залізодефіцитна анемія - це гіпо-регенераторна, мікроцитарна та гіпохромна анемія зі значним анізоцитозом через зменшення надходження заліза для еритропоезу.

Саму анемію визначено при зниженні концентрації гемоглобіну в крові нижче вікового стандарту (див Таблиця 1).

2. Основна інформація про метаболізм заліза.

Щодня, в здоровому стані людини із 15-20 мг заліза, яке міститься в раціоні харчування, всмоктується 1-2 мг. У, приблизно, такій же кількості залізо втрачається через зруйнований епітелій або незначну крововтрату тощо. Під час зростання дефіциту заліза і в фазі компенсації можуть збільшитись процеси поглинання заліза.

У тілі дорослої людини вміст заліза (♂ 50 мг / кг, ♀ 38 мг / кг) зосереджено переважно у вигляді гемоглобіну (60-75%), міоглобіну (30%), ряду ферментів, які потребують заліза як кофактору (2%) і феритину, який являє депо заліза (10 - 25%).

Залізо входить до всіх продуктів харчування. Однак, залізо в гемі (наприклад, у м'ясі) або залізо, що міститься в лактоферині (у грудному молоці) приблизно в 4 рази краще біологічно доступно ніж залізо, не зв'язане в такому вигляді (Björn-Rasmussen E et al. 1974).

Функціональний дефіцит заліза розвивається у здорової дитини лише в другій половині першого року життя.

Організм підлітків потребує вищого аліментарного надходження заліза.

Поглинання заліза, як двовалентної молекули, відбувається в дванадцятипалій кишці. Тільки невелика кількості всмоктується в шлунку, або кишківнику.

Первинні тривалентні іони заліза в апікальній мембрані ентероциту дванадцятипалої кишки за допомогою цитохрому В переходять у двовалентні іони заліза і за допомогою DMT1 (двовалентного металевого транспортера-1) всмоктуються. На базальній мембрані кишкової епітеліальної клітини мембранний білок Ферропортін бере на себе іони заліза і передає їх, після окислення Fe^{2+} у Fe^{3+} гефестаном у плазму крові трансферину (tf) (рис. 1). Стабільний транскрипційний фактор HIF2 α збільшується при дефіциті заліза або кисню. Як наслідок, активізуються всі транспортери, важливі для поглинання заліза. Залізоподібний трансферин з трансферин-рецептом-1 (TfR1) знаходиться у споживчих клітинах, таких як еритроїдні попередники в кістковому мозку. Там, в кислому середовищу, відбувається, по-перше, розщеплення

заліза з TfR1, а потім вивільнення у цитоплазму або транспорт в мітохондрії для синтезу гема, а також для синтезу так званих залізно-сіркових кластерів, як кофактору ферментів.

Надлишкові іони заліза, для запобігання формування токсичних вільних радикалів, зв'язуються з феритином і тим самим обмежується клітинний окисний стрес.

Гомеостаз клітинного заліза (поглинання за допомогою TfR1, зберігання за допомогою феритину і використання як ключового ферменту біосинтезу гема eALAS) залежить від стабільності стану заліза клітини, мРНК трансляції залізо регульованого білка (IRP) та специфічної області зв'язування мРНК, і регулюється регулятором заліза (IRE) (Hentze et al. 2010).

Системний гомеостаз заліза забезпечує кишкове всмоктування, котре регулює пептидний гормон, синтезований в печені пептид, гепцидин. Гепцидин є інгібіторним білком поглинання і утилізації заліза від PE3 через інактивацію феропортину тощо.

АЕС пригнічує транспорт заліза в базальній мембрані кишкових клітин і в мембрані клітин пам'яті. Завантаження трансферрина в плазмі відбувається послідовно і наявність заліза для споживчих камер обмежена.

Синтез гепсидину відбувається за участю білків контрольованих HFE, трансферринового рецептору-2, гемоювеліну і TMPRSS6. Крім того, синтез гепсидину за допомогою IL-1 та IL-6, опосередкованих запальних стимулів, збільшується, що призводить до блокування всмоктування заліза в кишечнику, так і до зменшення звільнення заліза із депо. Це являється патогенезом анемії хронічного запалення (синдром анемії хронічного запалення) (Hentze et al., 2010).

Інактивація мутацій у TMPRSS6 викликає залізодефіцитну анемію (англ. IRIDA), пов'язану зі збільшенням синтезу гепсидину і, як наслідок, зменшення поглинання кишкового заліза і зменшення виділення заліза з депо.

Проте сильним регулятором синтезу гепсидину є швидкість, з якою виробляються клітини червоної крові. При дефіциті заліза гемоглобін синтезується, але зменшується ємність клітин червоного кольору для транспортування кисню. На відсутність кисню реагує датчик в нирках, який виявляє Prolu гідроксилазу (PHD). Це змінює стабільність субодиниці транскрипційного фактора HIF-2, яка у свою чергу, збільшує вироблення еритропоетину (ЕРО) гормону крові. ЕРО з одного боку, збільшує утворення еритроцитів в кістковому мозку та інші - виробництво еритроберну (ErFe). ErFe потрапляє в кровоток до печінки і там зменшується синтез гепсидину. Як наслідок, більше заліза виділяється з депо для еритропоезу.

3. Причини дефіциту заліза.

До дефіциту заліза може призвести невелике порушення рівноваги між поглинанням та втратою заліза.

В усьому світі головною причиною дефіциту заліза є недоїдання. Але при хороших економічних умовах, дефіцит заліза, в основному, пов'язаний з харчуванням продуктами з низьким вмістом заліза, так що частоту дефіциту заліза в дитячому віці в Європі оцінюється, приблизно, у 10-15% (Aggett et al., 2002).

З достатнім всмоктуванням харчового заліза можливий розвиток залізодефіциту при порушенні всмоктування в дванадцятипалій кишці (наприклад, при целіакії), хронічній крововтраті (наприклад, при меноррагії), хронічному запальному захворюванні (наприклад, ревматоїдний артрит, хронічні запальні захворювання кишківнику), або рідко з генетичної причини.

У пацієнтів з залізодефіцитною анемією без дефіциту заліза - концентрація гепцидину в сечі може бути від нормальної до значно підвищеної - навпаки, у хворих з аліментарним дефіцитом заліза гепцидин значно зменшений або відсутній.

В окремих випадках, в диференціальній діагностиці повинен розглядатись дуже рідкісний ідіопатичний легеневий гемосідероз.

Діагностика.

1. Основні симптоми.

Основним симптомом анемії є блідість. Крім того, втома, зниження концентрації, погіршення навчання.

В анамнезі життя при дефіциті заліза може бути: передчасні пологи, недоїдання, хронічна крововтрата (наприклад, через менструальний цикл, епіфіламію, гнійну кровотечу) або відомі хронічні захворювання (Кулозик, 2005). Серед рідкісних форм можуть бути генетично визначені захворювання в історії сім'ї.

У фізичному огляді можна помітити: ангуліт (заїди), випадіння волосся, койлоніхія (у дитини сформована деформація пальців і нігтів при важкому хронічному дефіциті заліза), гладкий атрофічний язик. У крайніх випадках це також може являти собою розлади їжі, при яких діти їдять огидні або неїстівні речовини, такі як папір, каміння або пісок.

Існують також (суперечливі) дані про виникнення когнітивних розладів у випадку дефіциту заліза в період внутрішньоутробного розвитку чи на початку дитинства (Aukett et al. 1986; Idjradinata та ін. 1993, Aggett et al. 2002).

Залізодефіцитна анемія зазвичай розвивається у немовлят після 6-го - 12-го місяця життя, у недоношених дітей ще раніше (Aggett et al. 2002).

2. Лабораторна діагностика.

Показники крові: Hb, MCH та MCV знижуються за віковим стандартом; кількість ретикулоцитів для анемії є недостатньо низькою (див. табл. 1); розширена крива розподілу об'єму еритроцитів (ширина розподілу еритроцитів (EVV, син. Engl. RDW) вище нормальної величини, визначеною у відповідній лабораторії підвищено).

У багатьох випадках, з типовою і правдоподібною історією хвороби щодо вживання харчових продуктів та відповідній до патології картини крові, подальша діагностика дефіциту заліза не потрібна. Тільки у гетерозиготних носіїв β -таласемії необхідно визначити рівень феритину для перевірки дефіциту заліза перед лікуванням.

Якщо показники крові після початку перорального прийому замісної терапії препаратом заліза мають типову динаміку (ретикулоцитарний криз через один тиждень, Hb - збільшення) відсутня патологія "шлунково-кишкового тракту", дефіцит заліза ліквідують без значної відстані часу.

Інакше, особливо, при відповідній адекватній терапії, потрібно розглянути ще один діагноз (див нижче).

Ферритин: концентрація феритину в сироватці півквантово відображає внутрішньоклітинну концентрацію феритину і, отже, наповнення запасу заліза. Дефіцит заліза - це зниження сироваткового феритину нижче вікового стандарту (табл. 1). Однак, слід враховувати, що сироватковий феритин при хронічній хворобі печінки або системній запальній реакції може бути збільшеним і, отже, в такій ситуації не є надійним параметром діагностики дефіциту заліза.

Рецептор розчинного трансферину (sTfR): експресія TfR залежить від стану клітинного заліза. Концентрація розчинного рецептора трансферину відображає концентрацію феритину в сироватці крові, незалежно від супутніх захворювань. Концентрація залежить від інфекцій, стану заліза і дефіциту заліза, але відмічається і при захворюваннях з підвищеним кровотворенням (наприклад, гемолітичні анемії). У пацієнтів із хронічним захворюванням печінки або системними запальними реакціями - розчинний рецептор трансферин стане цінним параметром діагностики дефіциту заліза.

Ретикулоцитарний гемоглобін (Ret-Hb, Chr; вміст гемоглобіну ретикулоцитів): цей параметр, який безпосередньо визначається сучасними лічильниками, відображає ефективність гемоглобінації еритроцитів і зниження <28 pg, може бути незалежним від супутніх захворювань, як раннім маркером функціонального дефіциту заліза.

Діагностика неаліментарних причин дефіциту заліза: знахідка залізодефіцитної анемії сама по собі не є достатнім діагнозом. В відсутності доказів захворювання шлунково-кишкового тракту мають бути виключені відповідними методами розлади реорборції (наприклад, клейковино-чутлива ентеропатія, хронічні запальні кишкові захворювання та інші синдроми мальабсорбції), при яких компенсаційна здатність забезпечення залізом перевищує втрати (відкрита та невизначена хронічна втрата крові), хронічні запальні захворювання (з переміщенням заліза в РЕЗ) або рідкісні генетичні причини.

3. Класифікація.

Порядок зміни показників у випадку розвитку дефіциту заліза.

Параметри лічильника крові: RDW \Rightarrow \circ MC * Hb (відбувається зворотний порядок для нормалізації задоволення потреб заліза)

Розвиток дефіциту заліза: депо заліза знижується, але все одно без функціональних ефектів (знижений лише феритин, Hb, MCV і MCH нормальний).

Клінічно виявляється дефіцит заліза зі зниженим загальним залізом тіла: немає достатніх запасів заліза для нормального еритропоезу (Hb, MCV, ретикулоцити - норма, знижений феритин, sTfR збільшено).

Клінічно виявляється дефіцит заліза з нормальним або підвищеним загальним залізом: зберігання депо заліза через порушення надходження від РЕЗ для еритропоезу (Hb, MCV і ретикулоцити - знижуються, нормальний або підвищений феритин, sTfR не збільшується, CRP підвищено).

4. Диференціальний діагноз мікроцитарних анемії:

- Гетерозиготна β -талассемія незначна: підвищений HbA2, нормальний RDW.
- незначна α -талассемія: RDW нормальне, молекулярно-генетичне виявлення.
- інші рідкісні гемоглобінопатії (наприклад, HbSC, HbCC, HbS- β -талассемія, таласемічна гемоглобінопатія).
- Сидеробластична анемія та спадкові порушення метаболізму заліза (рідко входить диференційована гематологічна спеціальна діагностика вимірювання гепцідину в сечі та молекулярно-генетичне виявлення).

Терапія.

При дефіциті шлунково-кишкового заліза:

- харчова порада;
- лікарська форма заліза: препаратом вибору є сульфат заліза в дозі 2 - 6 мг / кг і д в 1 - 3 ЕД посту, не запивати молоком, чаєм або кавою.

Якщо препарати заліза (II) не переносяться, альтернативно також можна використувати препарати заліза (III). Оскільки тривалентні іони заліза для ефективного поглинання спочатку потрібно перевести у двовалентні, препарати фармакологічно менш придатні.

Інгібіторами поглинання заліза є фітати (злаки, горіхи, бобові), поліфеноли (овочі, чай, бобові), галактани і кальцій (молоко, сир).

- Терапевтичний огляд для оцінювання ефекту від терапії: об'єктивно (можна очікувати тільки при важкому дефіциті заліза) ретикулоцитарний криз через 5-7 д після того, як почалось заміщення, та очікуване збільшення Hb 1 - 2 г / дл за тиждень;

Контроль сироваткового феритину через 3 місяці.

- тривалість заміни заліза: у разі виявлення дефіциту заліза, принаймні 3 місяці з метою нормалізації Hb і MCV, а також підвищення сироваткового феритину, як міри заповнення запасу заліза.

- парентеральне введення заліза (1,5 мг / кг або максимум 40 мг заліза (III) - натрію D-глюконат-сахароза комплекс в 100 мл NaCl 0,9% протягом 30 хв ст.ст.) вказано лише при важких і невивірених порушеннях абсорбції.

Внутрішньовенне введення має перевагу перед пероральним введенням, як швидше підняття Hb. Цілком можливо, що застосування парентерального заліза (наприклад, у вигляді тривалентного $\text{Ca}(\text{OH})_2$ комплексу) протягом наступних декількох років буде поліпшено і стане набагато простіше.

При симптоматичному дефіциті заліза:

- Лікування основного захворювання

- Залежно від основного захворювання, при необхідності, додатковий прийом орального або парентерального заліза.

Профілактика.

- У недоношених дітей (особливо з масою тіла при народженні <2500 г): 2 - 2,5 мг / кг з 8-го тижня життя до 12-го - 15-го місяця життя. Раніше, з причини незрілої кишкової системи, споживання заліза не рекомендується (Комітет з харчування передчасно Діти, Європейське товариство дитячої гастроентерології та харчування 1987; Коллард 2009).

- Вагітні жінки: потрібно забезпечити адекватне надходження заліза у вагітних жінок з дефіцитом заліза, щоб запобігти дефіциту заліза дитини (Bergmann et al. 2002, Murray-Kolb і Beard 2009).

- Діти з нормальним статусом заліза: в профілактичному введенні заліза, окрім недоношених, діти не вказані, оскільки це негативно впливає на зростання дитини (Idjradinata et al., 1994).

- у старших дітей, яким потрібне хірургічне лікування з можливою значною крововтратою, може використовуватись донорство крові (навіть з юридичних причин).

Таблиця 1: Нормативи показників крові в залежності від віку (Mittelwert \pm 2SD) і концентрації феритину.

Вік	Hb	MCH	MCV	MCHC	Reti	Ferritin
	g/dl	pg	fl	g/dl		pg/l

1 день	15,2- 23,5	33-41	108	33-41	30-70	30-276
3 день	15-24	33-41	99	29-41	10-30	
7 день	15-24	27-39	98	33-38	0-10	
2 тиждень	12,7- 18,7	26-38	96	33	0-10	90-628
4 тиждень	10,3- 17,9	29-32,5	91-101,3	28,1- 31,8	4-15	144-399
2 місяці	9,2-15	27-30,4	84-94,8	28,3- 31,8	4-15	87-430
4 місяці	10,3- 12,2	25-28,6	76-86,7	28,8- 32,7	4-15	37-223
6 місяців	11,1- 12,6	24-26,8	68-76,3	32,7-35	4-15	19-142
9 місяців	11,4- 12,7	25-27,3	70-77,7	32,4- 34,9	4-15	14-103
1 рік	11,3- 12,7	24-26,8	71-77,7	32,1- 34,3	4-15	1-99
2-6 років	11,5- 12,5	24-27	75-81	31-34	4-15	7-142
7-12 років	11,5- 13,5	25-29	77-86	31-34	4-15	7-142
13-18 років ♂	13-14,5	25-30	78-88	31-34	4-15	35-217
13-18 років ♀	12-14	25-30	78-90	31-34	4-15	23-110

Aus: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Saunders. 6th edition 2003 und L. Thomas; Labor und Diagnose. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg. 4. Auflage. 1992

Джерело: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-021I_S1Eisenmangelanaemie_2016-01.pdf