

Средства, влияющие на гемопозэз

Средства, влияющие на эритропоэз

- **Анемия** (греч. *αναίμια*, *малокровие*) — группа клинико-гематологических синдромов, общим моментом для которых является снижение концентрации гемоглобина в крови, чаще при одновременном уменьшении числа эритроцитов.

Цветовой (цветной) показатель

- параметр исследования красной крови, выражающий относительное содержание гемоглобина в одном эритроците, выраженное во внесистемных единицах.
- цветовой показатель = $3 \times \text{Hb}(\text{г/л}) / \text{три первые цифры числа эритроцитов (в млн.)}$.
Пример: гемоглобин 100 г/л, Er $4,15 \times 10^{12}/\text{л}$
 $\text{ЦП} = 3 \times 100 / 415 = 0,7$
- В качестве нормы цветового показателя обычно принимается диапазон 0,85 - 1,15.

Виды анемий

- Гипохромные анемии
(железодефицитная, талассемия)
- Нормохромные (гемолитическая, апластическая, снижение синтеза эритропоэтина)
- Гиперхромные (B_{12} дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия)

Причины железодефицитных анемий

- кровопотери различного генеза;
- повышенная потребность в железе;
- нарушение усвоения железа;
- врожденный дефицит железа.
- нарушение транспорта железа вследствие дефицита трансферрина.

Содержание железа в продуктах животного происхождения

Продукт	Суммарное содержание Fe (мг/100 г)	Основные железосодержащие соединения
Печень	9	Ферритин, гемосидерин
Язык говяжий	5	Гем
Мясо кролика	4,4	Гем
Мясо индейки	4	Гем
Мясо курицы	3	Гем
Говядина	2,8	Гем
Скумбрия	2,3	Ферритин, гемосидерин
Сазан	2,2	Ферритин, гемосидерин
Налим	1,4	Ферритин, гемосидерин

Всасывание железа из продуктов питания

- Из пищевых продуктов всасывание железа ограничено. При выборе пищевого рациона как одного из составляющих компонентов комплексной терапии ЖДА следует ориентироваться не на общее содержание железа в продуктах, а на форму, в которой оно представлено. Железо в составе гема активно захватывается и всасывается клетками слизистой кишечника в неизмененном виде. Процессы абсорбции гема в кишечнике не зависят от кислотности среды и ингибирующих пищевых факторов.
- Всасывание железа из злаков, фруктов и овощей значительно ниже из-за присутствия в них оксалатов, фитатов, фосфатов, танина и других ингибиторов ферроабсорбции. Коэффициент абсорбции железа из говядины (гемовое железо) составляет 17-22%, а для железа из фруктов – не более 2-3%.

Всасывание железа

- Абсорбция происходит главным образом в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей кишки. При дефиците железа в организме зона всасывания распространяется в дистальном направлении. В суточном рационе обычно содержится около 10-20 мг железа, однако в желудочно-кишечном тракте абсорбируется лишь 1-2 мг. Всасывание гемового железа значительно превосходит поступление неорганического железа.

Всасывание железа (продолжение)

- По поводу влияния валентности железа на его всасывание в желудочно-кишечном тракте нет однозначного мнения. Считается, что трёхвалентное железо практически не всасывается ни при нормальных, ни при избыточных концентрациях. По данным других авторов, всасывание железа не зависит от его валентности. Установлено, что решающее значение имеет не валентность железа, а его растворимость в двенадцатиперстной кишке при щелочной реакции. Желудочный сок и соляная кислота участвуют во всасывании железа, обеспечивают восстановление окисной формы (трехвалентное железо) в закисную (двухвалентное железо), ионизацию, образование доступных для всасывания компонентов, но это относится только к негемовому железу и не является главным механизмом регуляции абсорбции.

Всасывание железа (продолжение)

- Процесс всасывания гемового железа не зависит от желудочной секреции. Гемовое железо всасывается в виде порфириновой структуры и только в слизистой оболочке кишки происходит его отщепление от гема и образование ионизированного железа. Железо лучше всасывается из мясных продуктов (9-22%), содержащих гемовое железо, и значительно хуже - из растительных (0,4-5%), где есть негемовое железо. Из мясных продуктов железо усваивается по-разному: из печени железо всасывается хуже, чем из мяса, так как в печени железо содержится в виде гемосидерина и ферритина. Кипячение овощей в большом количестве воды может снизить содержание железа на 20%.

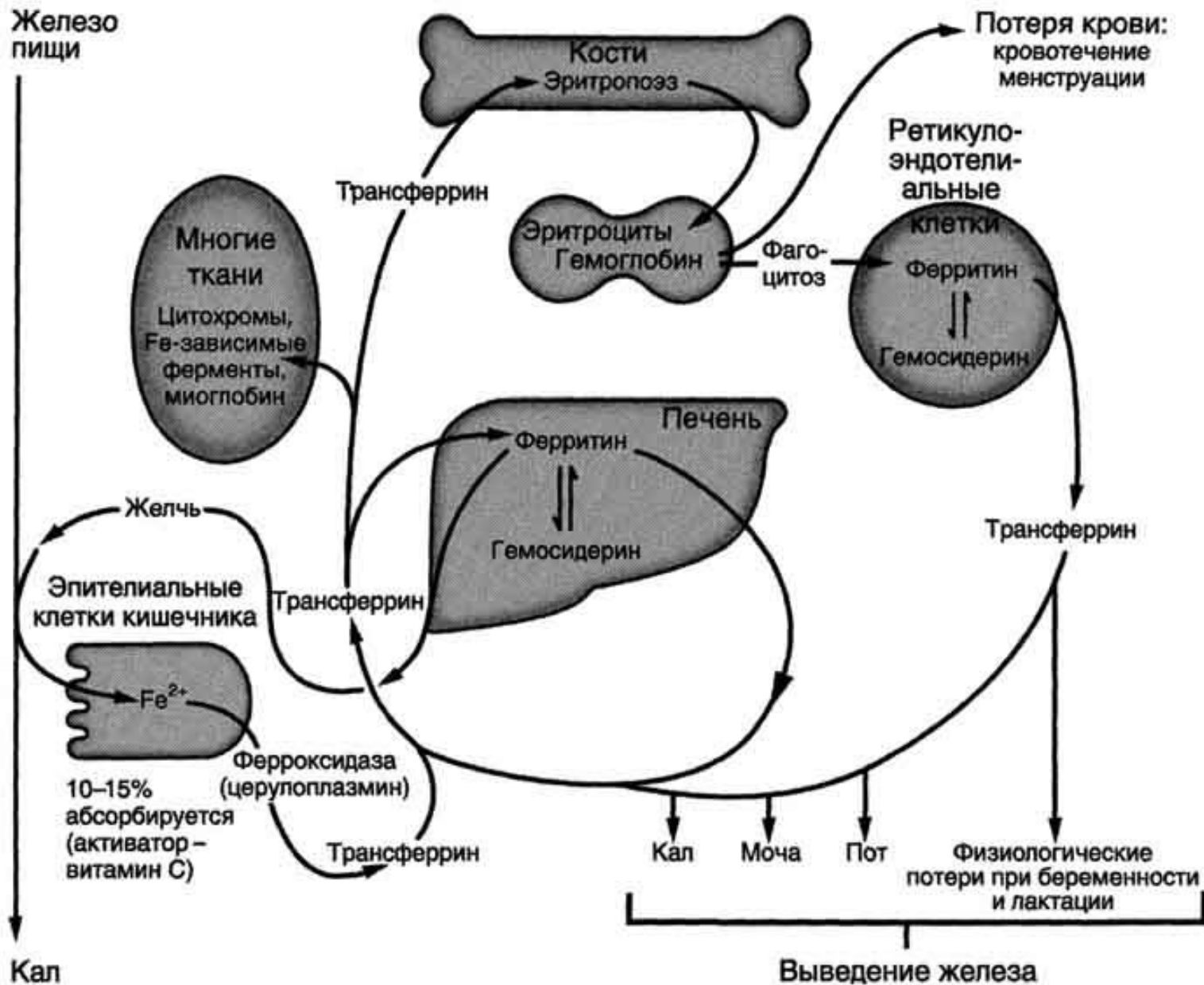
Всасывание железа (продолжение)

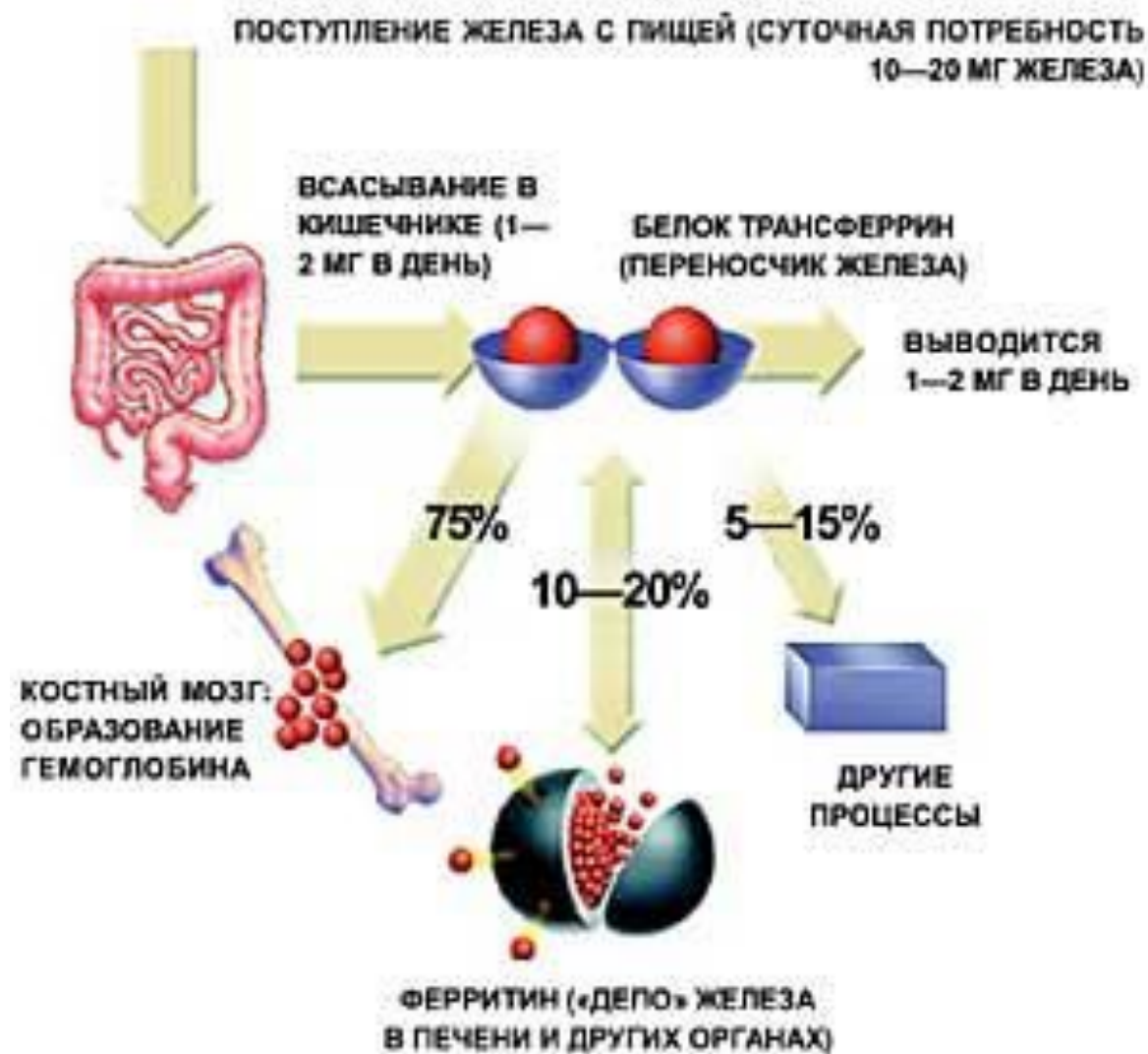
- Уникальным является абсорбция железа из грудного молока, хотя содержание его низкое - 1,5 мг / л. Кроме того, грудное молоко повышает абсорбцию железа из других продуктов, употребляемых одновременно с ним.
- В процессе пищеварения железо попадает в энтероцит, откуда по градиенту концентрации переходит в плазму крови. При дефиците железа в организме ускоряется его перенос из желудочно-кишечного тракта в плазму. При избытке железа в организме основная часть железа задерживается в клетках слизистой оболочки кишки. Энтероцит, нагруженный железом, продвигается от основания к вершине ворсинки и теряется со спущенным эпителием, что предотвращает избыточное поступление металла в организм.

Всасывание железа (продолжение)

- На процесс всасывания в желудочно-кишечном тракте оказывают влияние различные факторы. Присутствие в пище оксалатов, фитатов, фосфатов, танина снижает всасывание железа, так как эти вещества образуют с железом комплексы и выводят его из организма.
- Напротив, аскорбиновая, янтарная и пиروвиноградная кислоты, фруктоза, сорбит, алкоголь усиливают всасывание железа

Метаболизм железа





Факты и цифры

- *Общее количество железа в организме человека составляет 3-5 г (у мужчин оно больше, чем у женщин)*
- *2/3 от общего состава железа находится в составе гемоглобина*
- *1/3 запаса железа депонируется в виде ферритина и гемосидерина в печени, костном мозге, селезенке и мышцах*
- *С продуктами питания человек получает до 10-15 мг железа в день*
- *В организме здорового человека всасывается 5-10% железа, поступающего с продуктами питания, т.е. 0,5-1 мг /сут, что достаточно для взрослых мужчин и женщин в постклимактерическом периоде, но у женщин с нормальным менструальным циклом или у беременных эта величина составляет 1-3 мг/сут.*
- *При анемии или беременности у женщин всасывание железа повышается (до 30% от общего количества в рационе)*
- *Потери железа: в основном с десквамированным эпителием кожи и слизистой кишечника*
- *За период менструации теряется около 30 мг железа, поэтому у менструирующей женщины его баланс отрицательный*

Роль железа

Железо входит в состав как геминовой, так и не геминовой структуры. Белковые соединения железа называются ферропротеинами

- К геминовым ферментам относят: гемоглобин, миоглобин, цитохромы (в том числе и цитохром P-450), пероксидазы, каталазы. Они участвуют в транспорте кислорода, либо в удалении перекисей, образующихся в ходе свободнорадикальных реакций.
- К негеминовым железосодержащим ферментам относят: сукцинатдегидрогеназу, ацетил-КоА-дегидрогеназу, НАДН⁺-дегидрогеназу и другие. Указанные ферменты участвуют в дыхательной цепи, образовании креатин-фосафата и АТФ.
- Недостаток железа в организме ведёт не только к снижению содержания гемоглобина в эритроцитах, но и к снижению активности ферментов дыхательной цепи с развитием гипотрофии у детей.

Принципы лечения железодефицитных анемий у детей (Л.И. Идельсон, 1981)

- возместить дефицит железа при ЖДА только диетотерапией без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно;
- терапию ЖДА проводят преимущественно пероральными препаратами железа;
- терапию ЖДА не прекращают после нормализации уровня гемоглобина;
- гемотрансфузии при ЖДА проводят только по жизненным показателям.

Пероральное железо

- повышает уровень гемоглобина только на 2-4 дня позже, чем при парентеральном введении;
- в отличие от парентерального крайне редко приводит к серьезным побочным эффектам;
- даже при неправильно установленном диагнозе (ошибочной трактовке анемии как железодефицитной) не приводит к развитию гемосидероза;
- показано лишь по специальным показаниям (синдром нарушенного кишечного всасывания, состояние после обширной резекции тонкого кишечника)

Препараты железа

- В целом данную категорию лекарственных средств можно разделить на несколько основных групп: препараты на основе солей двухвалентного и трехвалентного (неионного) железа, различных комплексных соединений железа и комбинированные средства. Препараты из солей железа назначаются только перорально.

Препараты двухвалентного железа

- Основными представителями препаратов из солей двухвалентного железа являются средства на основе гептагидрата сульфата железа $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (содержание элементарного железа — 20 % от массы соли), тетрагидрата хлорида железа $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (содержание железа 28 %), фумарата железа $\text{FeC}_4\text{H}_2\text{O}_4$ (содержание элементарного железа 33 % от массы соли)

Биодоступность препаратов двухвалентного железа

- 12—16% у железа закисного сульфата
- 7—9% у железа лактата
- 0,5% у восстановленного железа.

Поэтому из принятого 0,5 г железа закисного сульфата в оптимальных условиях будет усвоено организмом не более 12 мг элементарного железа.

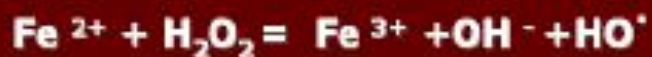
Возможные побочные и нежелательные эффекты железосодержащих препаратов при разных способах введения

Побочные эффекты	Пероральный	Парентеральный
Лихорадка	-	+
Кожный зуд	+	+
Гиперемия кожи	+	+
Аритмии	-	+
Артралгии	-	+
Гематурия	-	+
Аллергический дерматит	+	+
Анафилактический шок	-	+
Абсцесс в месте введения	-	+
Металлический привкус во рту	+	+
Потемнение зубов, десен	+	-
Тошнота, рвота	+	+
Снижение аппетита	+	-
Диарея	+	+
Боли в поясничной области	-	+
Гемосидероз	-	+

Неионные соединения железа

- неионные соединения, к которым относятся препараты, представленные гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа (феррум лек, мальтофер). Структура комплекса состоит из многоядерных центров гидроксида – Fe (III), окруженных нековалентно связанными молекулами полимальтозы. Комплекс имеет большую молекулярную массу, что затрудняет его диффузию через мембрану слизистой кишечника. Химическая структура комплекса максимально приближена к структуре естественных соединений железа с ферритином].

Гидроксид-полимальтозный комплекс Fe (III) обеспечивает поступление железа из кишечника в кровь только путем активной абсорбции. Это объясняет невозможность передозировки препаратов в отличие от солевых соединений железа, всасывание которых, как уже рассматривалось раньше, происходит по градиенту концентрации.



Цепные
свободнорадикальные реакции

Перекисное
окисление липидов

Повреждение
нуклеиновых кислот

Повреждение
белков

Повреждение
мембран

Мутагенные эффекты

Инактивация
ферментов

Гемосидероз

- Гемосидерин – патологический белок, образующийся при распаде гемоглобина и последующей денатурации и депротеинизации белка ферритина, отвечающего за хранение железа в организме.
- Гемосидероз — избыточное отложение гемосидерина в тканях организма. Возможные причины гемосидероза — усиленный распад эритроцитов, нарушение утилизации этого пигмента в процессе эритроцитопоза, усиленное всасывание его в кишечнике, нарушение обмена железосодержащих пигментов, ацерулоплазминемию.

Острое отравление препаратами железа

- **Частота.**

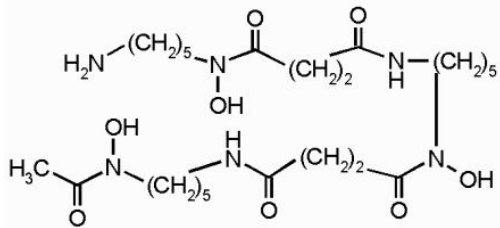
В связи с повышением популярности препаратов, содержащих железо (например, поливитамины с микроэлементами и др.), частота отравления возросла. В 1988 году в США было зарегистрировано свыше 16 000 случаев интоксикации железосодержащими препаратами. Преобладающий возраст - детский (в 1984 году 1 337 случаев отравления препаратами железа из 1 738 было зарегистрировано среди детей моложе 6 лет). **Фактор риска** - свободный доступ детей к препаратам железа и железосодержащим витаминам.

- **Этиопатогенез**

Интоксикация развивается при пероральном приёме чистого железа в дозе более 60 мг/кг. Смертельная для человека доза - 200-250 мг/кг чистого железа.

- **Клиническая картина**

Тошнота, рвота, диарея, сонливость, боли в верхних отделах живота, бледность, потливость. В тяжёлых случаях - цианоз, рвота с кровью, коагулопатия, ацидоз, нарушение микроциркуляции до развития шока и комы. За первыми острыми симптомами часто следует светлый промежуток (кажущееся выздоровление) Через 12-48 ч симптомы могут рецидивировать, в тяжёлых случаях развивается глубокий шок, тяжёлый ацидоз, цианоз, гипертермия, судорожный синдром, анурия; возможны отёк лёгких, летальный исход В отдалённом периоде (2-6 нед) развивается стеноз в пилорическом или антральном отделе желудка, возможны цирроз печени и необратимые нарушения ЦНС.

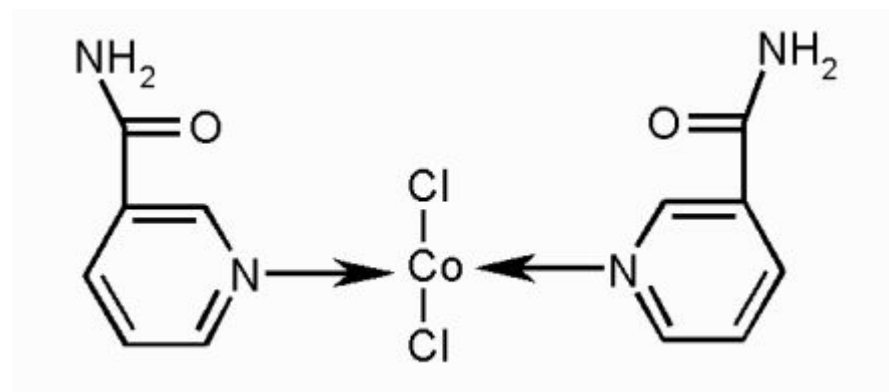


Дефероксамин

- Формирует комплексы в основном с трехвалентными ионами железа и алюминия; в меньшей степени связывает двухвалентные ионы. Образует стабильный комплекс с железом, предотвращая его вступление в дальнейшие реакции: связывает железо ферритина и гемосидерина (но не трансферрина), 100 частей дефероксамина (по весу) связывает 5 частей железа; не взаимодействует с железом цитохрома, миоглобина и гемоглобина. Циркулирует в крови и медленно метаболизируется ферментами плазмы (не все пути биотрансформации выяснены). Легко выводится почками, некоторое количество выделяется в ЖКТ с желчью и экскретируется с фекалиями. Не вызывает увеличения экскреции электролитов и микроэлементов.

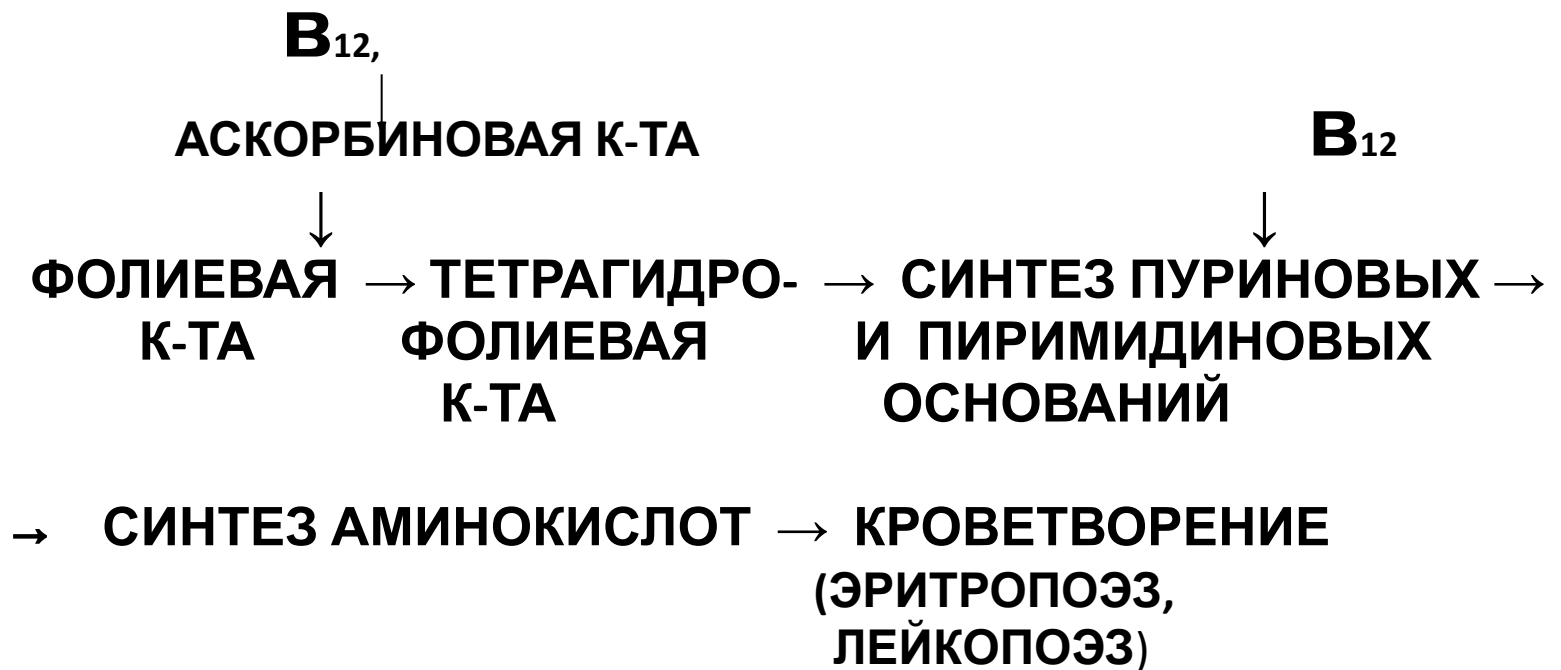


Коамид



- Дихлорникотинамид-кобальт.

РОЛЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНА В₁₂ В ПРОЦЕССЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ



Причины возникновения гиперхромных анемий



- **ДЕФИЦИТ ВИТ. 12**
- **НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ИЗ ЖКТ**
- *Пернициозная анемия*
- *Гатроэктомия*
- *Синдром мальабсорбции (Болезнь Крона, хроническая тропическая Спру, резекция подвздошной к-ки)*
- **ПОВЫШЕННАЯ ПОТРЕБНОСТЬ** (беременность, детский возраст)
- **ВЕГЕТАРИАНСТВО**
- **ИЗБЫТОЧНЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ РОСТ В ТОНКОЙ К-КЕ**
- **ДИФИЛЛОБОТРИОЗ**

- **ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ К-ТЫ**
- **НАРУШЕНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ С ПИЩЕЙ** (недостаток зелени)
- **ЗАБОЛЕВАНИЕ ТОНКОГО К-КА** (целиакия)
- **ПОРАЖЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА** (дисбактериоз, спру, амебиаз)

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРХРОМНЫХ АНЕМИЙ

- ЦИАНОКОБОЛАМИН
- КИСЛОТА ФОЛИЕВАЯ

- участвуют в образовании тимина, входящего в состав ДНК (репликация ДНК-основа клеточного деления).

При их дефиците замедление деления клеток (в первую очередь там, где оно более часто) – кровь, ЖКТ, нервные волокна.

РОЛЬ ВИТАМИНА В₁₂ В ОРГАНИЗМЕ

УЧАСТВУЕТ В:

- СИНТЕЗЕ БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ**
- ПРОЦЕССЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ**
- ОБРАЗОВАНИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖКТ**
- ОБРАЗОВАНИИ МИЕЛИНА НЕРВНЫХ ВОЛОКОН**
- ПРОЦЕССАХ РОСТА**
- ПРОЦЕССАХ РЕГЕНЕРАЦИИ**

СИМПТОМЫ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В₁₂

- **МЕГАЛОБЛАСТОМНАЯ АНЕМИЯ, НЕЙТРОФИЛЕЗ С ПОВЫШЕННЫМ КОЛИЧЕСТВОМ СЕГМЕНТОЯДЕРНЫХ ФОРМ, ГИГАНТСКИЕ ТРОМБОЦИТЫ**
- **ГЛОССИТ, ЭНТЕРИТ, КОЛИТ (ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ЖКТ)**
- **НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ – ФУНИКУЛЯРНЫЙ МИЕЛОЗ (ПЕРЕФЕРИЧЕСКИЕ НЕВРИТЫ, ПАРЕЗЫ, СНИЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ РЕФЛЕКСОВ, СНИЖЕНИЕ ПАМЯТИ, ГАЛЛЮЦИНАЦИИ)**

ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА В12

- **ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ**

**МЯСО. ПЕЧЕНЬ, ПОЧКИ, МОРСКАЯ РЫБА, ЯЙЦА,
СЫР, СОЯ**

**СИНТЕЗИРУЕТСЯ МИКРОФЛОРОЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА,
НО НЕ ВСАСЫВАЕТСЯ**

ИСТОЧНИКИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

- ЗЕЛЕННЫЕ ОВОЩИ, ФРУКТЫ, ХЛЕБ ГРУБОГО ПОМОЛА
- СИНТЕЗИРУЕТСЯ БАКТЕРИЯМИ В КИШЕЧНИКЕ

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ВИТАМИНА В₁₂ И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ АНЕМИЯХ

- **МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ**
(ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА + В₁₂)
- **ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ**
(В₁₂ - ДО ИСЧЕЗНОВЕНИЯ ПРИЗНАКОВ
ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ДАЛЕЕ-
В₁₂ + ФОЛИЕВУЮ КИСЛОТУ)
- **ЖЕЛЕЗОДИФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ**
(для улучшения всасывания железа и
включения его в гемоглобин)

ТОЛЬКО ПАРЕНТЕРАЛЬНО

ИНГИБИТОРЫ ЭРИТРОПОЭЗА

- РАДИОАКТИВНЫЕ ИЗОТОПЫ

РАСТВОР НАТРИЯ ФОСФАТА, МЕЧЕННОГО ФОСФОРОМ-32

Показания: при патологии гематокрита – полицитемии (эритроцитозе)

Эритропоэтины



- Эритропоэтин — физиологический стимулятор эритропоэза. Он активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Секреция эритропоэтина почками усиливается при кровопотере, различных анемических состояниях (железо-, фолат- и В12-дефицитных анемиях, анемиях, связанных с поражениями костного мозга и др.), при ишемии почек (например, при травматическом шоке), при гипоксических состояниях.
- Секреция эритропоэтина почками также усиливается под влиянием глюкокортикоидов, что служит одним из механизмов быстрого повышения уровня гемоглобина и кислород-снабжающей способности крови при стрессовых состояниях. Уровень гемоглобина и количество эритроцитов в крови повышаются уже через несколько часов после введения экзогенного эритропоэтина.
- Эритропоэтин вызывает усиленное потребление костным мозгом железа, меди, витамина В12 и фолатов, которое приводит к снижению уровней железа, меди и витамина В12 в плазме крови, а также снижению уровней транспортных белков — ферритина и трансферрина.
- Эритропоэтин повышает системное артериальное давление. Он также

СТИМУЛЯТОРЫ ЛЕЙКОПОЭЗА

- ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ:
- *Натрия нуклеинат*
- *Пентоксил*
- *Метилурацил*
- *Этаден*
- ПЕПТИДЫ (колониестимулирующие факторы):
- *Молграмостим (Лейкомакс)*
- *Филграстим(Нейпоген)*

КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

- Гранулоцитарно-макрофагальные
Молграмостим (Лейкомакс)
Сарграмостим(Лейкин)

Механизм д-я: стимулируют пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток предшественников → образование гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, частично эозинофилов, эритроцитов т.е. активация иммунных процессов

Показания: при угнетении лейкопоэза (химиотерапия опухолей, трансплантации костного мозга, СПИД и др.)

Побочное д-е: тошнота, рвота, анорексия, диарея, лихорадка, аллергические реакции, головная боль, мышечные боли и др.

- Гранулоцитарный
Филграстим(Нейпоген)

колониестимулирующие факторы

- Гранулоцитарный

Филграстим(Нейпоген)

Механизм д-я: стимулирует продукцию нейтрофилов, их фагоцитарную и хемотаксическую активность

Показания: при лейкопении (химиотерапия опухолей, трансплантации костного мозга, СПИД и др.)

Побочное д-е: костно-мышечные боли, дизурия, транзиторная артериальная гипотензия.

