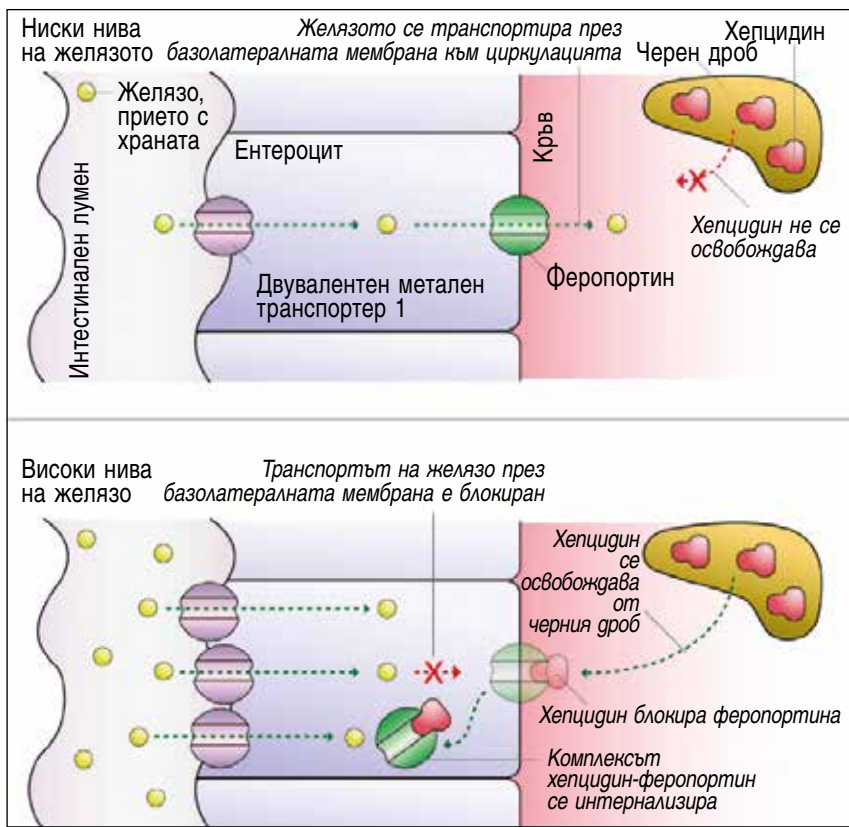


1

Фигура 2. Абсорбция на желязото в гастроинтестиналния тракт



тер на Fe. Взаимодействието между хепцидин и феропортин контролира системната хомеостаза на желязото.

При наличие на абсолютен желязен дефицит хепцидинът е потиснат, което води както до повишена интестинална абсорбция на приетото с храната желязо, така и до освобождаване към циркуляцията на рециклирано желязо от макрофагите в слезката и черния дроб (Fe износ - efflux).

Супресията на хепцидина се тригерира от понижаване на нивата на свързания с желязото трансферин и на чернодробните запаси от желязо, които водят до понижена активност на инхибитора трансмембранен протеазен серин 6 (transmembrane protease serine 6 - TMPRSS6 или matriptase-2) и до намаляване на нивата на активатора костен морфогенетичен протеин 6 (bone morphogenetic protein 6 - BMP6).

Допълнително, тъканната хипоксия при ЖДА води до увеличаване на нивата на хипоксия-индуцируемия фактор 2a (HIF-2a), който стимулира об-

разуването на еритропоетин в бъбрека. Това води до повишаване на еритропоезата и до освобождаване на хипохромни, микроцитни еритроцити.

Стимулирането на еритропоезата при анемия още повече потиска хепцидина чрез освобождавания от еритробластите еритроиден фактор еритроферон (erythroid factor erythroferone – ERFE).

HIF-2a повишава също така експресията на дуоденалния дивалент метален транспортер (duodenal divalent metal transporter 1 - DMT1) и на дуоденалния цитохром B duodenal cytochrome B (DCYTB) върху апикалната повърхност на ентероцитите, като по този начин се повишава абсорбцията на желязо от ентероцитите.

След изчерпване на резервите от Fe (запасите в макрофагите, последвани от тези в хепатоцитите), плазмените нива на Fe се понижават, тъй като абсорбцията не може да отговори на нуждите.

Рециклирането на Fe от хипохромните еритроцити в макрофагите

също намалява успоредно с тежестта на желязения дефицит. Вследствие на това поемането на Fe от трансфериновите рецептори се понижават във всички тъкани на тялото.

Механизми при хронични възпалителни състояния. Патогенезата на анемията при състояния на хронично възпаление е по-комплексна. Установено е, че цитокините интерлевкин (IL)-6, IL1b и IL-22 повишават експресията на хепцидина, което води до разграждане на феропортина и до секвестриране на желязото далече от циркуляцията в ентероцитите и в макрофагите.

Стимулирането на Toll-like рецепторите 2 и 6 при хроничното възпаление също така понижават експресията на феропортин в макрофагите чрез хепцидин-независими механизми. В резултат желязото е по-малко налично за използване от тъканите поради по-малките количества от него, които са свързани с трансферина.

Така възниква състояние на еритропоеза с ограничени количества желязо и до анемия при наличие на нормални или дори повишени запаси от микроелемента в тялото. Както беше споменато по-горе, в дългосрочен план се стига до абсолютен желязен дефицит поради понижена абсорбция.

Различават се няколко типа ЖДА – от абсолютен дефицит на Fe, от релативен желязен дефицит и ЖДА, рефрактерна на желязо.

ЖДА от абсолютен Fe дефицит. Абсолютният желязен дефицит представлява понижаване на общите запаси от желязо в тялото (основно в макрофагите и в хепатоцитите), който може да прогресира или не до ЖДА (3). Този дефицит може да бъде обусловен от:

- **Повишени нужди от Fe** – наблюдават се по време на растежа при кърмачета, при деца в предучилищна възраст, по време на растежния скок през пубертета и при бременните

- **Понижен прием на Fe** – при непълноценно хранене, състояния на малнутриция, вегетариански или веган диети

- **Понижена или нарушена абсорбция на Fe** – абсорбцията на желязото се потиска от калций, от съдържащите се в зърнените храни фитати и от наличните в кафето и чая танини; резорбирането на микроелемента се нарушава след оперативни интервенции върху гастроинтестиналния тракт, включително бариатрична хирургия, при инфекция с *Helicobacter pylori*, целиакия, атрофичен гастрит, възпалителни чревни заболявания (ВЧЗ), прием на инхибитори на протонната помпа

- **Хронична кръвозагуба** – резултат от тежко менструално кървене при жените, кървящи маточни фиброиди, хронична кръвозагуба от гастроинтестиналния тракт, при пациенти на хемодиализа. Приемът на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), антикоагуланти и кортикостероиди може да доведе до медикаментозно-индуцирана кръвозагуба поради директна иритация на стомашната мукоза или поради повишена склонност към кървене

Релативна ЖДА. Функционалната или релативна ЖДА е термин, включващ две основни ситуации:

1. Мобилизиране на желязото от депата към циркуляцията и еритропоезичните тъкани при състояния на хронично възпаление и повишени нива на хепцидин – хронична бъбречна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност, ВЧЗ, хронични белодробни заболявания, ракови заболявания, затлъстяване, аутоимунни болести, хронични инфекции (4).

На по-късен етап, с понижаване на абсорбцията, относителният желязен дефицит може да премине в абсолютен.

2. Състояния на повишена еритропоеза, медирана или от ендогенния отговор на еритропоетина, или от приложение на стимулиращи еритропоезата средства с несъответствие между повишените нуждите и недостатъчната доставка на Fe.

Рефрактерна на желязо ЖДА. Съществуват и генетични причини за ЖДА. Рефрактерната на желязо ЖДА (iron-refractory IDA - IRIDA) е рядко срещано автозомно-рецесив-

но заболяване, което се обуславя от мутация на TMPRSS6. Това води до повишени нива на хепцидин и намаляна интестинална резорбция на Fe – ситуация, наподобяваща ефектите на хронично възпаление (5).

Пациентите с този тип анемия са рефрактерни както на допълнителния прием на желязо, така и на приложението на стимулиращи еритропоезата средства. Обикновено, анемичният синдром при възрастните е по-леко изразен, отколкото при децата.

Възможно е ЖДА да се комбинира и с друг тип анемии (от недостиг на фолиева киселина или на витамин B12), особено при хората в напреднала възраст, при децата в развиващите се страни или при пациентите с гастроинтестинални заболявания. При много възрастните хора се понижават нивата на еритропетина и при тях може да се наблюдава анемия при липса на желязен дефицит.

Епидемиология на ЖДА. Анемията засяга една трета от населението на света, като ЖДА е водещата причина за хематологично нарушение. Честотата на ЖДА е висока при децата в предучилищна възраст поради големата честота на инфекции. При новородените от майки с анемия е повишена вероятността за ЖДА.

При хората с хронични възпалителни състояния, ЖДА води до влошаване или до екзацербации на основното заболяване. ЖДА е неблагоприятен прогностичен фактор при хронична сърдечна недостатъчност (CH), като е асоциирана с прогресия на заболяването, понижено качество на живота и повишена сърдечностдова смъртност.

При желязен дефицит без анемия също се наблюдават повишена уморемост, намален физически капацитет, понижено качество на живота, повишена честота на хоспитализации и намалена преживяемост, в сравнение с хората без желязен дефицит или получаващите заместителна терапия.

ЖДА е асоциирана с влошено качество на живот и повишена смъртност и при пациентите с терминал-

на бъбречна недостатъчност (степен 5 на хронично бъбречно заболяване). ЖДА е най-честата екстраинтестинална проява на възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ) и може да наруши качеството на живот в същата степен, както симптомите на основното заболяване като коремна болка и диария.

Има данни, че предоперативната анемия, дори и когато е леко изразена, е свързана с повишена вероятност за заболяемост и смъртност един месец след интервенцията, а също така и с по-продължителен престой в болницата и по-висока честота на повторни хоспитализации. Смята се, че това се дължи на директните ефекти на анемията и хипоксията, както и на рисковете от периперативните хемотрансфузии.

Налице е асоциация между постоперативната анемия и инфекции, по-бавно възстановяване, с последващо удължаване на престоя в болницата и увеличаване на смъртността.

Клинични симптоми на ЖДА

ЖДА се изявява с признаци и симптоми от страна на различни органи и системи:

- Бледост
- Алопеция, суха и увредена коса
- Суха и груба кожа
- Нокътни аномалии и койлонихия
- Лезии в устната кухина и атрофичен глосит
- Главоболие, световъртеж, синкоп
- Нарушени когнитивни функции при децата и при хората в напреднала възраст
- Синдром на неспокойните крака (restless leg syndrome)
- Уморемост, тахикардия, сърдечен шум, стенокардия, диспнея
- Хемодинамична нестабилност
- Понижен имунитет

Диагностициране на ЖДА

Тъй като ЖДА е най-често срещаният тип анемия, тя има приоритет при диагностичното уточняване на хората с анемични симптоми и

прояви, освен ако няма съмнение за друга етиология.

Може да бъде необходимо лекарите активно да разпитват високорисковите пациенти за признаци или симптоми, насочващи към ЖДА. Тъй като тези прояви могат да бъдат неспецифични, слабо изразени или пренебрегнати от болните, се препоръчва при хората с профил или с подлежащи заболявания, за които се знае, че са асоциирани с висока честота на ЖДА, да се провеждат изследвания в тази насока.

Показано е провеждането на лабораторни изследвания едновременно за анемия и за желязен дефицит. След установяването на ЖДА може да е необходимо да се търсят допълнителни етиологични фактори, особено при много възрастните пациенти, при хората с хронични възпалителни заболявания или малнутриция. Това би допринесло за оптимизиране на терапията.

Чрез изследването на пълна кръвна картина (ПКК) се документира тежестта на анемията. При хронична ЖДА се установяват микроцитни хипохромни еритроцити - средният обем на еритроцитите (MCV) и средната концентрация на хемоглобина (MCHC) в тях са под референтните стойности. Често стойностите на тромбоцитите са повишени >450 000, като се нормализират след провеждане на заместителна терапия с желязо. Левкоцитите обикновено са нормални.

Хемоглобиновото съдържание в ретикулоцитите (reticulocyte haemoglobin content - RHC) отразява наличното за еритропоезата желязо през изминалите 3-4 дни и е ранен индикатор за желязен дефицит; тъй

като измененията настъпват бързо, този показател е от полза за идентифициране на отговарящите на заместителна терапия.

Процентът хипохромни еритроцити (percentage of hypochromic red cells - % HRC) също отразява скорошно понижаване на желязото, но стойността на тези изследвания при дългосрочен желязен дефицит е ограничена и те не се използват широко в клиничната практика за диагностициране на ЖДА.

Изследването на кръвна натрилка е важен момент от диагностичната оценка на пациентите с анемия. Установяват се микроцитни хипохромни еритроцити. При ЖДА, за разлика от таласемията, обикновено няма таргетни клетки и анизоцитозата и пойкилоцитозата не са силно изразени.

При комбинирана анемия от дефицит на желязо и на фолиева киселина се виждат макроцити сред микроцитните хипохромни клетки. При тези условия MCV може да бъде нормален.

Ниските нива на серумното желязо и на феритина в комбинация с повишен тотален желязо-свързващ капацитет (ТЖСК, iron binding capacity/total iron binding capacity - TIBC) и повишен трансферин са диагностични за желязонедеимични състояния.

На таблица 1 са показани отклоненията в референтните стойности на показателите за оценка на желязната обмяна при различни състояния.

Възможно е стойностите на феритина да са нормални при хора с дефицит на желязо и със съпътстващи заболявания, например хепатит. При ЖДА в резултат на хронични възпалителни или неопластични заболява-

ния се установяват ниски нива на Fe в комбинация с понижен ТЖСК.

ЖДА може да настъпи поради загуба на желязо с урината. Ако урината изглежда кървава, но не съдържа еритроцити, то с голяма вероятност се касае за хемоглобинурия. Последната трябва да се разграничи от миоглобинурия. Загубите на хемоглобин с урината могат да се обуславят от пароксизмална нощна хемоглобинурия или от вътресъдова хемолiza.

Ако чрез диагностичните тестове се установи анемия, но не и желязен дефицит, трябва се проведат по-нататъшни изследвания за уточняване на етиологията и на най-подходящата терапия.

При високорискови групи като кърмачета, деца в предучилищна възраст, юноши в периода на растеж, млади жени и бременни, не е необходимо провеждането на подробни изследвания, имайки предвид, че ЖДА често е физиологична в рамките на повишени нужди или увеличени загуби на желязо и тестовите могат да се ограничат до случаите с липсващ отговор към терапията.

Нивата на хепцидин са понижени/неизмерими при ЖДА, но този показател се повлиява от няколко фактора, включително циркадианен ритъм, чернодробна и бъбречна функция. Изследването на хепцидин може да бъде от полза за потвърждаване на рефрактерна на желязо ЖДА (IRIDA), при която стойностите му са високи или нормални.

При пациентите с IRIDA типично се установяват изключително тежка микроцитоза и екстремно ниска сатурация на трансферина в съчетание с нива на феритин, които са нормални или са на долната граница на нормата.

Таблица 1. Отклонения в показателите за оценка на желязната хомеостаза при различни състояния

Състояние	Серумно желязо	ТЖСК/трансферин*	СЖСК**	% сатурация на трансферина***	Феритин****
Желязен дефицит	Ниско	Висок	Висок	Ниска	Нисък
Хемохроматоза	Високо	Ниско	Ниско	Висока	Висок
Хронично заболяване	Ниско	Нисък	Нисък/Нормален	Ниска	Нормален/Висок
Хемолитична анемия	Високо	Нормален/Нисък	Нисък/Нормален	Висок	Висок
Сидеробластна анемия	Нормално/Високо	Нормален/Нисък	Нисък/Нормален	Висока	Висок
Отравяне с желязо	Високо	Нормален	Нисък	Висока	Нормален