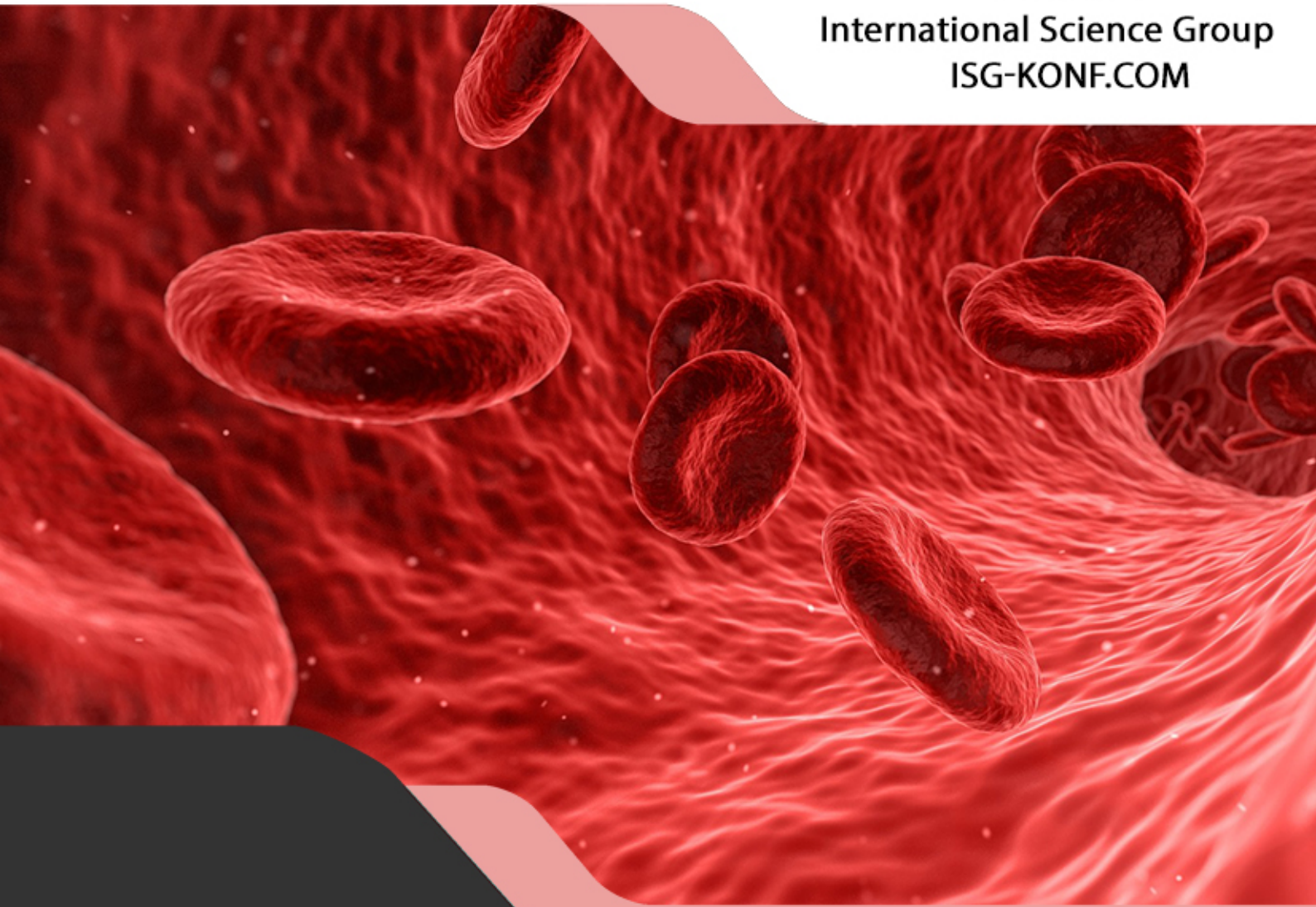




International Science Group
ISG-KONF.COM



Видиборець С. В.

**МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА І
ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ**

Monograph

ISBN 979-8-88831-932-1

DOI 10.46299/979-8-88831-932-1

BOSTON(USA)-2022

ВИДИБОРЕЦЬ С. В.

**МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА І
ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ**

монографія

Boston: Published by Primedia eLaunch

2022

ББК 54.11я73
В14

Рецензенти:

в.о. директора ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
д.мед.н., ст.н.с. Н.В. Горяїнова
завідувач кафедри сімейної медицини
Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
д.мед.н., професор Л.В. Хіміон

Рекомендовано до видання експертною проблемною комісією
НУОЗ України імені П. Л. Шупика за спеціальністю 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія
(протокол №2022.09.6 від 21 вересня 2022 року).

Видиборець С.В.

Метаболізм заліза і залізодефіцитні стани: монографія. - Boston: Published by Primedia eLaunch. 2022. 267 p,
– Бібліогр.: с.264-267.

У монографії систематизовано дані вітчизняної і зарубіжної літератури присвяченої проблемі залізодефіцитних станів. З сучасних позицій викладено дані щодо обміну заліза та його ролі у забезпеченні метаболічних процесів і кровотворення. Висвітлено питання діагностики, диференційної діагностики, лікування та профілактики залізодефіцитної анемії. Наведено результати чисельних власних досліджень. Видання розраховане на науковців, студентів медичних університетів, слухачів кафедр системи післядипломної підготовки лікарів, викладачів медичних ВЗО, лікарів усіх спеціальностей практичної ланки охорони здоров'я, насамперед, гематологів, дитячих гематологів, терапевтів, акушер-гінекологів, сімейних лікарів, педіатрів та всіх фахівців, яким доводиться займатися проблемами діагностики та лікування залізодефіцитних станів.

ББК 54.11я73
В14

ISBN 979-8-88831-932-1

DOI 10.46299/979-8-88831-932-1

ЗМІСТ

	<i>Стор.</i>
Перелік умовних скорочень	6
Розділ 1. ОБМІН ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ	7
1.1. Фізіологічна роль заліза	7
1.2. Метаболізм заліза	9
1.3. Абсорбція заліза в травному тракті	18
1.4. Абсорбція харчового заліза	20
1.5. Регулювання інтестинальної абсорбції заліза гепсидином	21
1.6. Молекули, що беруть участь у регулюванні експресії гепсидину печінкою	22
1.7. Модель молекулярної основи регулювання обміну гепсидину	24
1.8. Внутрішні та зовнішні механізми регулювання гомеостазу заліза	28
1.9. Транспортування заліза	43
1.10. Депонування заліза	46
1.11. Гепсидин як регулятор гомеостазу заліза	49
1.12. Кінетика заліза	54
1.13. Вплив порушень обміну заліза на метаболізм мікроелементів	55
Розділ 2. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ	65
Розділ 3. СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ	71
Розділ 4. КЛІНІЧНА КАРТИНА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ	75
Розділ 5. СЕМІОТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ	81
Розділ 6. ДІАГНОСТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ	83
6.1. Сучасні методи лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії	83
6.1.1. Вивчення морфології еритроцитів	85
6.1.2. Еритроцитометрія	87
6.1.3. Визначення гематокриту	88
6.1.4. Діагностичне значення індексів еритроцитів	88
6.1.5. Визначення кількості та вивчення морфології ретикулоцитів	90
6.1.6. Цитохімічні реакції у діагностиці залізодефіцитної анемії. Цитохімічне визначення заліза	92
6.1.7. Діагностичне значення оцінки стану кістково мозкового кровотворення та ступеню сидерофілії еритрокаріоцитів кісткового мозку при залізодефіцитній анемії	95
6.1.8. Діагностичне значення вивчення параметрів метаболізму заліза	99
6.1.9. Діагностичне значення визначення вмісту трансферину	100
6.1.10. Лабораторна діагностика порушень вмісту феритину	102

6.1.11. Діагностичне значення визначення мікроелементів в крові та її компонентах із застосуванням атомно-абсорбційної спектроскопії	103
6.2. Лабораторні критерії залізодефіцитної анемії	104
6.3. Особливості лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії на фоні гострої крововтрати	117
Розділ 7. АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ПРИЧИН, ЩО МОЖУТЬ ВИКЛИКАТИ РОЗВИТОК ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ	121
7.1. Хронічна крововтрата	121
7.2. Порушення всмоктування заліза	125
7.3. Підвищена потреба у залізі	125
7.4. Недостатнє надходження заліза з їжею	127
7.5. Порушення транспортування заліза	127
Розділ 8. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ	128
8.1. Лабораторні методи, що застосовуються при проведенні диференційної діагностики анемії	131
8.1.1. Визначення механічної резистентності еритроцитів	131
8.1.2. Визначення теплової резистентності еритроцитів	132
8.1.3. Визначення кислотної резистентності еритроцитів	132
8.1.3.1. Методика проби Хема	132
8.1.3.2. Метод Терскова-Гітельсона в модифікації Воробйова	132
8.1.4. Визначення гемосидерину в сечі (за Perls)	133
8.1.5. Сахарозна проба	134
Розділ 9. ПОЄДНАНА ФОРМА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ ТА В₁₂ДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ (ДИМОРФНА АНЕМІЯ)	136
9.1. Вплив одночасного дефіциту заліза та вітаміну В ₁₂ на еритропоез	136
9.2. Клінічний поліморфізм анемії, що обумовлена комбінацією дефіциту заліза і вітаміна В ₁₂ , її диференційно-діагностичні критерії	138
9.3. Морфологічні зміни клітин периферичної крові у хворих на анемію, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза та вітаміну В ₁₂	145
9.4. Стан кістково-мозкового кровотворення у хворих на анемію, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза та вітаміну В ₁₂	149
9.5. Ступінь насиченості еритрокаріоцитів кісткового мозку сидерофільними гранулами у хворих на анемію, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза та вітаміну В ₁₂ .	152
9.6. Особливості ферокінетичного статусу при диморфній анемії	153
9.7. Особливості порушень біохімічних маркерів обміну кобаламіну при диморфній анемії	156

Розділ 10. СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ	165
10.1. Дієтичне харчування	165
10.2. Залізисті мінеральні води	167
10.3. Енотерапія	167
10.4. Фітотерапія залізодефіцитної анемії постгеморагічного походження	169
10.4.1. Фітотерапія анемії, обумовленої порушенням засвоєння заліза	172
10.4.2. Фітотерапія залізодефіцитної анемії у вагітних	175
10.5. Препарати заліза при лікуванні пацієнтів із залізодефіцитною анемією	177
10.5.1. Оральні форми препаратів для феротерапії	177
10.5.2. Парентеральні форми препаратів для феротерапії	180
10.5.3. Протирецидивне лікування залізодефіцитної анемії	186
10.5.4. Стандарти лікування залізодефіцитної анемії	186
10.5.5. Трансфузійне забезпечення при лікуванні пацієнтів із залізодефіцитною анемією	187
10.5.6. Обов'язки лікаря під час проведення трансфузійної терапії	188
10.6. Профілактика залізодефіцитної анемії	190
10.6.1. Первинна профілактика залізодефіцитної анемії у вагітних	190
10.6.2. Первинна профілактика залізодефіцитної анемії у жінок з рясними та тривалими місячними	191
10.6.3. Первинна профілактика залізодефіцитної анемії у регулярних донорів	191
10.6.4. Вторинна профілактика залізодефіцитної анемії	192
10.7. Побічні реакції та отруєння препаратами заліза	192
10.8. Диспансеризація	198
Розділ 11. ДОНОРСТВО КРОВІ ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ	199
Розділ 12. ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ, АНЕМІЯ ТА РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ПОРУШЕНЬ КРОВООБІГУ	204
Розділ 13. ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ ДИТЯЧОГО ВІКУ	214
Перелік використаних джерел	264

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Перелік умовних скорочень

HLA	—	антигени головного комплексу гістосумісності
Hb	—	гемоглобін
Ht	—	гематокрит
Ig	—	імуноглобулін
IL	—	інтерлейкін
Fe	—	залізо
ВІЛ	—	вірус імунодефіциту людини
ДВЗ	—	дисеміноване внутрішньо судинне зсідання крові
ДЗ	—	дефіцит заліза
ЕБВ	—	Епштейна-Барр вірус
ЕКГ	—	електрокардіограма
ЕПО	—	еритропоетин
ЗДА	—	залізодефіцитна анемія
ЗДС	—	залізодефіцитні стани
ЗЕ	—	залізо еритроцитів
ЗЗЗС	—	загальна залізов'язувальна здатність сироватки
ЗС	—	залізо сироватки
ЛДЗ	—	латентний дефіцит заліза
ЛЗЗС	—	латентна залізов'язувальна здатність сироватки
КМ	—	кістковий мозок
КНТЗ	—	коефіцієнт насичення трансферину залізом
МО	—	міжнародні одиниці активності
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
ОЦК	—	об'єм циркулюючої крові
ПК	—	периферична кров
ППТ	—	площа поверхні тіла
ПСЗ	—	плазма свіжозаморожена
Тн	—	трансферин
ТфР	—	трансфериновий рецептор
Фн	—	феритин
ЦМВ	—	цитомегаловірус

Розділ 1. ОБМІН ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

1.1 Фізіологічна роль заліза

Залізо (Fe) є облігатним біометалом, що відіграє суттєву роль у забезпеченні нормального функціонування клітин в усіх біологічних системах. Біологічна значущість Fe в організмі визначається його здатністю зворотно окислюватися і відновлюватися. Завдяки означеній властивості, перш за все, забезпечується участь даного елемента в тканинному диханні, що є обов'язковою умовою існування будь-якої клітини на всіх етапах еволюції. Як простетична група, в комплексі з порфіринами, Fe входить до складу білків-хромопротейнів, а у складі гема - до структури гемоглобіну та міоглобіну. Наводимо перелік найважливіших залізомістких білків: гемопротейни (гемоглобін (Hb), міоглобін, цитохроми, цитохромоксидаза, гомогентизиноксидаза, пероксидаза, мієлопероксидаза, каталаза), залізофлавопротейни (цитохром-С-редуктаза, сукцинатдегідрогеназа, проліноксидаза, НАДФ-дегідрогеназа, ацил-КоА-дегідрогеназа, ксантинооксидаза тощо), білки різних молекулярних конфігурацій, які містять Fe (трансферин (Тф), феритин (Фн), гемосидерин, мобілферин, лактоферин тощо). Дослідження останніх років показали участь Fe у забезпеченні таких важливих процесів як поділ клітин, клітинний та гуморальний імунітет, біосинтетичні процеси, метаболізм фізіологічно активних сполук тощо. Fe відіграє визначальну роль і в енергетичному обміні - близько половини ензимів чи кофакторів циклу Кребса містять цей метал, або функціонують у його присутності. Останні дослідження свідчать, що Fe є необхідним для формування у клітинах мозку D₂-рецепторів (рецепторів дофаміна). Відсутність або нестача дофамінових рецепторів порушує нормальне функціонування і розвиток дофамінергічних нейронів. Розподілення Fe в тканинах мозку відображає локалізацію закінчень нейронів, які синтезують γ-аміномасляну кислоту. Існує думка, що низький рівень Fe порушує процеси деградації γ-аміномасляної кислоти і порушує функціонування нейронів, які синтезують дофамін. Не випадково, що дефіцит заліза (ДЗ) у багатьох випадках проявляється аномалією поведінки і психічними порушеннями. Вищезазначені факти демонструють глобальність негативних наслідків порушень метаболізму Fe у організмі людини. Дефіцит заліза (ДЗ) зводиться не тільки до гематологічних проявів, а і обумовлює порушення функцій усіх клітин, особливо у тканинах з високою потребою у кисні.

В організмі здорової людини міститься 2,0-5,5 г Fe (50 мг/кг у чоловіків, 35-40 мг/кг у жінок, а новонароджених – 70 мг/кг). Розподілення Fe в організмі є наступним (див. табл. 1).

Розподіл заліза в організмі людини

Розподілення заліза в організмі людини. Фракції заліза	Абсолютна величина, мг		Відносна величина, %	
	чоловіки	Жінки	Чоловіки	жінки
Гемоглобін	2670	1500	69,6	73,0
Феритин і гемосидерин	800	320	20,9	15,8
Міоглобін	350	220	9,10	10,6
Гемінові ензими	8	7	0,2	0,3
Трансферин	6	5	0,2	0,3
Всього	3834	2052	100	100

Примітка: дані наведені для чоловіка з масою тіла 70 кг, жінки - 50 кг.

Табл.1 демонструє, що запаси Fe у чоловіків перевищують такі у жінок. Баланс Fe в організмі людини визначається трьома факторами: його кількістю, що вживається з їжею та засвоюється в травному тракті, потребами для забезпечення синтезу залізомістких сполук та їх діяльності, насамперед, Hb, втратами цього елемента, які можуть бути обумовлені як фізіологічними так і патологічними процесами. Патогенетичним фактором дефіциту Fe є його від'ємний баланс, обумовлений невідповідністю між вживанням, всмоктуванням та засвоєнням, або підвищеними втратами. Fe, що міститься в організмі умовно можна поділити на функціональне (у складі Hb, міоглобіну, ензимів і коферментів), транспортне (Тф, мобіліферин), депоноване (Фн, гемосидерин) і Fe, що утворює вільний пул.

У зв'язку із статевими відмінностями в метаболізмі Fe, слід зауважити, що менструальні кровотечі у жінок можуть легко стати чинником ДЗ у організмі. У стані фізіологічної рівноваги добова потреба дорослої людини в Fe становить 1,0-1,5 мг, зростаючи у жінок під час місячних до 2,5-3,5 мг. Відомо, що об'єм середньої крововтрати за місячних, що перебігають фізіологічно складає приблизно 40 мл/цикл. Близько 10% жінок втрачають до 80 мл/цикл, що еквівалентно втраті 30 мг Fe. Оскільки 1 мг/добу Fe абсорбується, в середньому, із 10-20 мг Fe, що має міститься в їжі, то цілком очевидно, що у жінок з рясними і тривалими місячними баланс Fe в організмі є досить нестійким.

На формування тканин плода організм матері витрачає до 700 мг Fe. Витрати його на формування плаценти складають 250-300 мг. Під час фізіологічних родів втрачається близько 50 мг Fe з кровотечею. Лактація при вигодовуванні немовляти супроводжується втратами 1 мг заліза з лактоферином на кожний літр молока. Під час вагітності та вигодовування

немовляти потреба в Fe, відповідно, складає 6 мг та 3 мг/добу. Тобто жіноча стать є дуже вразливою щодо виникнення як ЛДЗ, так і ЗДА.

1.2. Метаболізм заліза

Fe належить до розряду облігатних біометалів, без яких неможливе нормальне функціонування різноманітних біологічних систем. Беручи участь в тканинному диханні, воно підтримує життєздатність клітин, у комплексі з порфірином входить до складу білків-хромопротейдів, що забезпечують процеси біологічного окиснення, є компонентом гема – структурної одиниці Hb – універсальної молекули, що здійснює зв'язування, транспорт і перенесення кисню до акцепторних клітин і тканин. Залізо впливає на клітинний та неспецифічний імунітет, бере участь у процесах мітозу, біосинтезу колагену, тирозину, катехоламінів і ДНК.

У той же час, існуючи в клітинах у різних редокс-станах (Fe^{2+} та Fe^{3+} , відповідно феро- і фері-іон), залізо каталізує реакції, в яких генеруються вільні радикали кисню ($Fe^{2+} + O_2 \rightarrow Fe^{3+} + O_2^-$ і $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow OH + OH^- + Fe^{3+}$), що порушують синтез ДНК, і впливають на активність ряду ферментів, що спричиняють перекисне окиснення поліненасичених ліпідів клітинних мембран.

ДЗ загрожує розвитком анемії, що спостерігають у 25% населення Земної кулі. Перенасичення організму Fe і накопичення його в різних органах здатні індукувати ряд важких розладів: фіброз печінки; міопатію; рефрактерну серцеву недостатність, для корекції якої у ряді випадків доводиться вдаватися до трансплантації серця; посилювати кісткову патологію (перешкоджати кальцифікації остеїду, перевантажувати остеобласти, пригнічувати синтез кальцитріолу).

Оскільки у людини відсутня пасивна екскреція Fe, у процесі еволюції сформувався тонкий механізм підтримки балансу Fe, що забезпечує надходження необхідної кількості в організм і запобігає його надлишку.

В організмі дорослої людини міститься 4,5–5,5 г Fe, більша частина якого наявна у клітинах: 2,6 г (57%) у Hb, 0,4 г (9%) у міоглобіні, 1,5 г припадає на негемові запаси – Фн і Тф. У сироватці крові і лімфі Fe практично повністю зв'язане з білками і загальна його кількість не перевищує 7 мг.

Транспорт і депонування заліза здійснюються Тф, трансфериним рецептором (ТфР) і Фр. До позаклітинних сполук заліза належать також лактоферин, близький за структурою до Тф, і зв'язуючий гем білок – гемопексин.

Лактоферин, уперше виділений M. Sorensen і S. Sorensen з коров'ячого молока у 1939 р., а пізніше виявлений у жіночому грудному молоці, є поліпептидним ланцюжком з молекулярною масою 80 кДа, що утворює 2

сфери, здатні зв'язувати один іон Fe. Гомологічність коров'ячого і людського лактоферину (bLf і hLf) досягає 69%. Окрім грудного молока лактоферин виявляється в багатьох біологічних рідинах – сльозах, слині, жовчі, секреті підшлункової залози, у поліморфноядерних лейкоцитах.

Зв'язуючи у середовищі залізо, лактоферин пригнічує ріст бактерій, підвищує активність секреторних IgA, перешкоджає адгезії бактерій до клітинних мембран (наприклад, *Helicobacter pylori* до епітеліальних клітин шлунка), зв'язує вільні радикали кисню, пригнічує продукцію моноцитами прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1 і 6 та фактору некрозу пухлини – альфа). Але за здатністю транспортувати Fe він дуже поступається Тф.

Тф є одноланцюжковим глікопротеїном з молекулярною масою 79,6 кДа, що синтезується у печінці і періодом напіврозпаду від 8 до 12 днів. Кожна молекула Тф може зв'язувати 2 молекули Fe³⁺, що відповідає 1,14 мкг Fe на 1 мг Тф. Для запобігання гідролізу місць контакту одночасно з Fe відбувається зв'язування бікарбонату, що утворює прошарок між Fe і білком.

Поряд з описаним варіантом Тф, у плазмі крові наявний апотрансферин, а також С- і N-термінальні фрагменти молекули Тф, які взаємодіють з одним атомом Fe. Ізоваріанти Тф окрім крові виявлені в інтерстиціальній та спинномозковій рідинах.

Основна функція Тф полягає у перенесенні Fe з місць зберігання до потребуючих його клітин. Зв'язуючи Fe, Тф одночасно запобігає і охороняє дії активних радикалів кисню на клітини, а також гальмує зростання штамів мікробів, що потребують Fe. Ген Тф локалізований на хромосомі 3 і транскрипція мРНК Тф збільшується при нестачі Fe в організмі. Важливим джерелом Тф Fe є фагоцитовані еритроцити, з яких Fe вивільняється під дією гемоксигенази макрофагів.

Fe досить міцно зв'язане з Тф і надходження комплексу Fe–Тф у клітину здійснюється за допомогою трансферинових рецептрів (ТфР). Останній є трансмембранним глікопротеїном, що складається з двох ідентичних поліпептидних ланцюгів, що нараховують 760 амінокислотних залишків, сполучених дисульфідними містками. Молекулярна маса кожного ланцюга дорівнює 95 кДа. Позаклітинна частина рецептора складається з 3 а-доменів, одним з яких є нековалентно асоційований β2-мікроглобулін, що стабілізує структуру ТфР.

Зв'язування Тф з ТфР є рН-залежним, оборотним і контролюється вмістом Fe у Тф. Надходження Fe у клітину за участю двовалентного Тф, що має найбільшу спорідненість до ТфР, відбувається шляхом ендоцитозу у складі ендосом, в яких за рахунок протонної помпи рН знижується до 5,4, що призводить до розпаду залізо-білкового комплексу. Fe виділяється у внутрішньоклітинний пул, ТфР включається у клітинну мембрану, а вільний Тф повертається у плазму. Внутрішньоклітинний вільний пул Fe регулює проліферацію клітини, синтез гемінових білків, експресію ТфР. У

еритроїдних клітинах Fe, що вивільняється з ендосом, переноситься у мітохондрії і використовується для синтезу гема. Еритробласт може одночасно приєднувати 100 000 молекул Тф і отримувати 200 000 молекул Fe. У нееритроїдних клітинах частина Fe, що не використовується, зберігається у вигляді Фн.

ТфР експресуються на усіх клітинах, які потребують Fe, за винятком високодиференційованих. 80% ТфР локалізовано на поверхні еритроїдних попередників, що містяться у кістковому мозку. Велика кількість ТфР експресована на клітинах плаценти і клітинах, що діляться (як здорових, так і уражених патологічним процесом).

Частина ТфР у вигляді мономерів з молекулярною масою 19 000 Да надходить у циркуляцію, утворюючи розчинні ТфР, здатні зв'язувати Тф. У нормі концентрація розчинних ТфР становить 5,6 мг/л, але збільшується при залізодефіцитній анемії, дозволяючи оцінювати стан еритропоезу. Вміст розчинних ТфР у сироватці крові збільшується і при перебігаючих проліферативних, у тому числі і пухлинних процесах, надаючи визначенню рівня ТфР діагностичного значення.

У разі перевантаження Fe кількість клітинних і розчинних рецепторів зменшується. При сидеропенії експресія ТфР збільшується і одночасно знижується кількість внутрішньоклітинного Фр. Чим вище щільність експресованих ТфР, тим більш виражена проліферативна активність клітини.

Експресія ТфР контролюється взаємодією регуляторного клітинного білка (iron regulatory proteins – IRPs) з мРНК ТфР, що має залізочутливий елемент (iron responsive element – IRE). IRPs при високому вмісті Fe в клітині включають кристали Fe₄S₄ і стають нездатними реагувати з Fe чутливим елементом мРНК (IRE) ТфР. При дефіциті Fe відбувається дисоціація Fe₄S₄, IRPs втрачають аконітазну активність і взаємодіють із специфічною петлеподібною структурою мРНК, на якій розташований IRE.

Зв'язування IRE з IRPs стабілізує мРНК і посилює синтез ТфР та внутрішньоклітинне надходження Fe. При надлишку Fe у клітині мРНК ТфР деградує швидше і синтез рецепторів припиняється. IRP1 і IRP2 контролюють також синтез Фн і ТфР. Здатність збільшувати синтез ТфР має і еритропоетин (ЕПО) як через активацію IRP1, так і через збільшення транскрипції відповідного гена.

мРНК Фр містить тільки один IRE у 5'-UTR (нетрансльованій області), а мРНК Тф – 5 IRE у 3'-UTR, які зв'язують IRP1 і IRP2. Зв'язування IRE мРНК Фр з IRP репресує трансляцію мРНК і зменшує синтез Фн, у той час як IRE мРНК ТфР, взаємодіючи з IRPs, підвищує стабільність мРНК, синтез ТфР і, у підсумку, сприяє поглинанню Fe клітиною (табл.2).

Регулювання внутрішньоклітинного заліза (за J.L. Spivac, 2002)

	Внутрішньоклітинне залізо	
	високий вміст	низький вміст
IRP1	не зв'язується з IRE	зв'язується з IRE
IRP2	деградація	зв'язується з IRE
синтез феритину	активується	репресується
синтез ТфР	знижується	збільшується

Аналогічний механізм діє і в макрофагах, а в еритроїдних попередниках наявний механізм, здатний пригнічувати IRE-IRP-залежний контроль експресії ТфР. У них, як і в активованих В- і Т-лімфоцитах, високий рівень експресії ТфР підтримується транскрипційно. Ген ТфР, як і ген Тф, локалізований на хромосомі 3.

Здатністю до взаємодії з комплексом Тф–Fe володіє не тільки класичний ТфР1, але і нещодавно відкритий ТфР2.

ТфР2 має меншу спорідненість до Тф і експресується переважно у тканині печінки. На відміну від ТфР1 транскрипт ТфР2 не містить IRE у 3'-нетрансльованій області (UTR) і на його експресію не впливає вміст внутрішньоклітинного Fe.

Зазначений рецептор має пряме відношення до накопичення Fe у тканині печінки. У мишей з точковою мутацією гена ТфР2, які отримують звичайний раціон, виявлено багаторазове збільшення вмісту Fe у клітинах печінки та підвищення насичення Тф. Персистування печінкової експресії ТфР2 у цьому випадку, незважаючи на перенасичення Fe, відповідає моделі спадкового гемохроматозу у мишей з генетичною відсутністю білка гемохроматозу (Hfe), при якій кількість ретикулоцитів, еритроцитів та рівень Hb не перевищують ці значення у не мутантних (wild - type) тварин.

У людини, як правило, розрізняють три типи спадкового гемохроматозу (НН). НН 1 типу обумовлений гомозиготною мутацією гена НН (HFE) і його перші клінічні ознаки виявляються в осіб віком понад 40 років. При НН типу 2 хвороба проявляється в юнацькому віці. Мутація ТфР2 клінічно ідентична до HFE-асоційованого НН та позначається як НН типу 3.

Таким чином, у людини і тварин мутація ТфР2 викликає [спричиняє] гемохроматоз.

Фн є макромолекулою (молекулярна маса 440 кДа), що складається з білкової сфери (апоферитин, 24 субодиниці) з внутрішнім діаметром 70 Å, порами діаметром 10 Å і ядра, яке містить приблизно 2 500 іонів Fe³⁺ у вигляді кристалів FeO₂H. Іони Fe²⁺ проникають через пори і окиснюються до Fe³⁺.

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Фн звичайно утворює стабільні олігомери, надлишок яких відкладається у вигляді аморфних кристалів у лізосомах клітин печінки і селезінки та мікроскопічно ідентифікується як гемосидерин. Субодиноці апоферитину поділяються на легкі і важкі (L і H). У той час як збереження запасів заліза належить до прерогативи L субодиноць, H субодиноці беруть участь у детоксикації іонізованого Fe. У різних органах співвідношення легких (слабколужних) і важких (кислих) субодиноць різне, що зумовлює мікрогетерогенність Фн.

За допомогою ізоелектрофокусування показано, що Фн печінки і селезінки має лужні властивості, Фн серця і нирок має декілька кислих валентностей, Фн плаценти і пухлин містить в основному кислі валентності.

За тривале зберігання заліза відповідальні лише лужні ізоферитини. Кислі ізоферитини міокарда, плаценти і новоутворень характеризуються низьким вмістом Fe і, окрім участі у детоксикації іонізованого Fe, є посередниками у транспорті Fe.

Фн виконує функції збереження Fe не тільки у людини, але і у інших ссавців, птахів, рослин і бактерій. Мобілізується Fe з Фн у двовалентній формі за участю супероксидрадикалів, що утворюються в активованих лейкоцитах.

Фн синтезується багатьма видами клітин, але переважно клітинами печінки та селезінки, які є основними депо Fe в організмі. Швидкість синтезу Фн регулюється внутрішньоклітинним вмістом Fe, а частина утвореного Фн шляхом активної секреції або зворотного ендцитозу потрапляє у циркуляцію, причому кількість Фн, що циркулює у крові відповідає запасам Fe (Фн та гемосидерину).

Концентрація Фн у сироватці крові становить у середньому 100 нг/мл, але у жінок дітородного віку – 30 нг/мл, що свідчить про більш низький вміст Fe в організмі і пояснює частоту розвитку у жінок ЗДА.

Фн плазми крові лужний. За допомогою дозованого кровопускання встановлено, що у 1 мл Фн плазми крові у фізіологічних умовах міститься 120 мкг Fe на 1 кг маси тіла. При пошкодженні клітин печінки це співвідношення порушується внаслідок надмірного синтезу або вивільнення (цитолізу) Фн. Високий рівень Фн у сироватці крові спостерігається також при лейкозах, коли лейкомічні клітини незалежно від внутрішньоклітинного заліза синтезують великі кількості Фн. Крім участі у метаболізмі Fe, Фн відіграє певну роль в імунологічних процесах, маскуючи поверхню рецепторів субпопуляцій Т-лімфоцитів.

Набори для радіоімунного визначення Фн повинні містити антитіла в основному до лужних ізоферитинів.

За винятком медикаментозного Fe, яке призначається перорально або внутрішньовенно, Fe надходить в організм людини з їжею; надходження залежить від характеру їжі (у вегетаріанців нижче, ніж у "м'ясоїдів") та її калоражу (6 мг елементарного Fe всмоктується з 1 000 калорій).

Для відновлення втраченого Fe споживання елементарного Fe повинно становити для чоловіків 1,0 мг/добу і для жінок що менструують – 1,4 мг/добу. У той же час у США середнє споживання Fe становить 15 мг/добу і у жінок – 11 мг/добу. Оскільки, як уже згадувалося, у людини відсутній механізм пасивної елімінації Fe, основним регулятором балансу Fe є процеси абсорбції біометалу в травному тракті. При дефіциті в організмі абсорбція Fe збільшується, а при надлишку знижується. Всмоктування Fe відбувається у тонкому кишечнику і особливо інтенсивно у дуоденальних ентероцитах.

Склад їжі та медикаменти істотно впливають на процеси всмоктування. Так, аскорбінова кислота підвищує всмоктування Fe^{3+} і у меншій мірі Fe^{2+} , фосфати і фітати знижують абсорбцію на 50%. У тварин, які одержують раціон з низьким вмістом фосфору, абсорбція Fe збільшується у 6 раз. Здатність зменшувати всмоктування Fe мають і фосфатзв'язуючі гелі, що призначаються для контролю гіперфосфатемії хворим з хронічною нирковою недостатністю.

Fe, що знаходиться в різних продуктах, має біодоступність, яка відрізняється. Порівняно з лікарськими препаратами Fe^{2+} біодоступність Fe овочів становить 1/20, Fe курячих яєць – 1/8, а Fe печінки і Нв – від 1/2 до 2/3.

Ще недавно вважали, що у клітинах кишечника існує трансфериноподібна система, що здійснює транспорт харчового Fe у кров. На даний час виявлено декілька раніше невідомих білків, 2 з яких – мобілферин і b3-інтегрин – полегшують всмоктування Fe^{3+} , а двовалентний транспортер металів (divalent metal transporter, DMT-1) – Fe^{2+} . Стимулятор транспорту Fe (stimulator of iron transport, SFT) полегшує абсорбцію обох сполук Fe. Ці білки забезпечують надходження Fe в ентероцити. Надходження Fe у кров з клітин кишечника здійснюється базолатеральним транспортером Fe, гефестином, що є гомологом церулоплазміну та комплексом ТфР з білком спадкового гемохроматозу. Значені переносники Fe присутні не тільки в ентероцитах, але і у нуклейованих клітинах інших органів.

Процес всмоктування Fe починається з міграції поліпотентних клітин-попередників, що перебувають всередині кишкових крипт, на ворсинки. Одночасно клітини сприймають потреби організму в Fe та програмуються в процесі розвитку на прискорення або уповільнення абсорбції Fe. На заключному етапі клітини-попередники перетворюються на зрілі ентероцити, здатні до транспорту Fe.

З їжею в організм Fe надходить у вигляді феро- (Fe^{2+}) і переважно фері-іона (Fe^{3+}), причому тривалентне Fe розчинне у кислому середовищі шлунка. При надходженні шлункового вмісту в кишечник рН хімусу підвищується і Fe^{3+} утворює нерозчинні солі. За цих умов тільки муцин, хелатуючи Fe, здатний підтримати Фері-іон у розчинному стані.

На мембрані ентероцитів комплекс муцин-залізо- β 3-інтегрин взаємодіє з мобілферином, що знаходиться у цитоплазмі люмінальних клітин [клітин просвіту кишечника].

Мобілферин – мономерний білок з молекулярною масою 56 кДа, гомологічний до кальретикуліну, зв'язується з карбокситермінальним фрагментом альфа-ланцюга інтегрину. По ланцюжку муцин-інтегрин-мобілферин Fe надходить у клітину.

Іншою можливістю зберегти розчинність солей тривалентного (окисного) Fe є відновлення Fe^{3+} у його закисну (Fe^{2+}) форму за допомогою ферроредуктази щіточкової облямівки. У подальшому DMT-1 транспортує закисне Fe та інші двовалентні метали (кобальт, мідь, цинк, кадмій, свинець тощо) з просвіту кишечника в ентероцит. Експресія DMT-1 регулюється запасами Fe в організмі, а також аліментарним Fe. Обидва шляхи всмоктування Fe незалежно локалізовані на поверхні ентероцита, але, очевидно, комплексуються внутрішньоклітинно у параферитин.

При нормальному вмісті Fe в організмі DMT-1 з труднощами візуалізується на поверхні ентероцитів, тоді як при дефіциті Fe зміст DMT-1 білка у дуоденальних клітинах збільшується у сотні разів. В аналогічних умовах утримання мобілферину на поверхні клітин не збільшується, а він виявляється позаклітинно в асоціації з муцином. У цьому відношенні мобілферин, здатний взаємодіяти з карбогідратними ланцюгами муцину та з інтегрином поверхні ентероцитів, схожий на кальретикулін, з яким мобілферин має високий ступінь гомологічності. Механізм, за допомогою якого позаклітинний мобілферин проникає через двошарову ліпідну оболонку клітини, залишається не уточненим.

Гефестин і базолатеральний транспортер Fe, як згадувалося, є білками, що забезпечують перенесення Fe в плазму крові.

У добовому раціоні мешканців розвинених країн 1/3 харчового Fe є гемовим. Гем вивільняється з гемоглобіну і міоглобіну під впливом ферментів підшлункової залози, а продукти деградації глобіну полегшують всмоктування негемового Fe. У ентероцити гем "входить" ендосомальним шляхом, як і Tf; всередині ентероцита порфіринове кільце розщеплюється гемоксигеназою, вивільняючи неорганічне Fe. Всмоктування гема збільшується при дефіциті Fe і при гемохроматозі.

Гемовое Fe всмоктується полегшеним шляхом, проте його точні механізми не встановлені. Відомо, що гемовое Fe розчинне при дуоденальному рН і на його всмоктування не впливають компоненти їжі.

Відсутність точних уявлень про механізми полегшеного всмоктування гемового Fe не стало перешкодою для створення на його основі високоефективного препарату для перорального застосування.

Так, у комплексі, що складається з поліпептиду і Fe гема (ГЖП, НІР), порфіринове кільце є ключовим місцем, що забезпечує абсорбцію Fe. НІР одержується при такому гідролізі бичачого Нб, при якому пептиди

субодиниць гемоглобіну залишаються ковалентно зв'язаними з кільцем гему, підвищуючи розчинність комплексу при низькому рН.

У волонтерів біодоступність НІР виявилася у 10 разів вищою, ніж негемового Fe. У пілотному дослідженні у хворих, які перебували на хронічному гемодіалізі, застосування перорального НІР дозволило істотно зменшити число інфузій Fe і знизити дозу рЕПО при збереженні стабільного Hb.

В іншому відкритому мультицентровому дослідженні внутрішньовенне уведення Fe було відмінено і хворі протягом півроку отримували перорально НІР. Показники метаболізму Fe у цих хворих відповідали рекомендаціям KDOOI, а рівень Hb зберігався стабільним. Диспептичні явища, що викликали необхідність відміни препарату, спостерігалися лише у 3 хворих.

Повертаючись до обговорення механізмів абсорбції Fe слід згадати, що на базолатеральній мембрані абсорбтивних клітин кишечника виявлено ТфР, за допомогою якого абсорбтивні клітини, як вважають, отримують інформацію про стан метаболізму Fe і регулюють мукузальне поглинання Fe.

"Депо-регулятор" реагує тільки на загальний вміст Fe в організмі. При зниженні запасів Fe у печінці, селезінці, кістковому мозку, м'язах нижче критичного рівня "депо-регулятор" сприяє накопиченню в організмі аліментарного негемового Fe зі швидкістю 1 мг на добу. У разі перевантаження всмоктування Fe зменшується.

Протягом декількох днів після проходження хімуса через тонкий кишечник абсорбтивні ентероцити резистентні до додаткового поглинання Fe. Цей "мукузальний блок" на теперішній час вважають другим регулятором всмоктування Fe.

Хворі на ЗДА здатні підвищувати абсорбцію Fe до 20–40 мг на добу. Аналогічне підвищення всмоктування Fe спостерігається при таласемії, дизеритропоетичній анемії і сидеробластичній анемії, при яких руйнування еритроцитів відбувається у кістковому мозку (неефективний еритропоез). Припускають, що еритроцити які розпадаються вивільняють розчинний еритроїдний регулятор, здатний підвищувати всмоктування Fe у травному тракті, у той час як сам ЕПО такої здатності не має. Еритроїдний регулятор не реагує на стан запасів Fe в організмі, не збільшує його всмоктування при посиленому еритропоезі.

Таким чином, запаси Fe в організмі (депо-регулятор), аліментарний регулятор та еритроїдний регулятор визначають всмоктування Fe відповідно до його потреб в організмі, проте не слід переоцінювати можливості регуляторів абсорбції. При надлишку харчового або медикаментозного Fe, незважаючи на зменшення його всмоктування у відсотковому відношенні, розвивається перевантаження Fe, наслідки якої клінічно яскраво

маніфестують при гемолітичних станах, частих гемотрансфузіях та у хворих на гемохроматоз.

На закінчення даного розділу ще раз простежимо метаболічний цикл Fe у людини.

Після абсорбції у травному тракті Fe за допомогою Tf транспортується до клітин різних органів і тканин і надходить внутрішньоклітинно шляхом взаємодії зі специфічним мембранним TfR, причому спорідненість Tf до TfR на багато разів перевищує спорідненість апотрансферину. Найбільша кількість TfR знаходиться на поверхні еритробластів (300 000–400 000 на одну клітину). Період напіввиведення комплексу Tf-Fe не перевищує 60–90 хв і більша частина Fe, що транспортується Tf, надходить у кістковий мозок. При посиленому еритропоезі період напіввиведення комплексу скорочується до 10–15 хв, у протилежній ситуації він подовжується до декількох годин.

Після взаємодії з лігандом комплекс Fe-Tf-TfR інтерналізується у цитоплазму еритроїдних попередників через цитоплазматичні заглиблення, вистелені клатрином. У ендосомах клітини в умовах кислого рН Fe дисоціює з комплексу і мобілізується доставляється у мітохондрії, де включається у порфіринове кільце гема. Гем включається у Hb і в складі нового еритроцита Fe залишає кістковий мозок.

Fe, не утилізоване еритроїдними клітинами, депонується у селезінці, печінці та кістковому мозку у вигляді Фн. Внаслідок цього зрілі циркулюючі еритроцити містять тільки слідові кількості Фн.

Tf переносить і звільняється від Fe 10–20 разів на добу. При концентрації Fe у плазмі крові 80–100 мкл/дл кількість Fe, що переноситься Tf становить 20–24 г на добу. Гостре запалення супроводжується різким зменшенням вивільнення Fe з депо у ретикулоендотелій і зменшує проліферативну відповідь еритроїдних попередників на еритропоетин, створюючи парадоксальну ситуацію, коли запаси Fe у депо збільшуються, що документується підвищенням рівня Фн, а зниження плазмового Fe і відсотка насичення Tf свідчать про дефіцит Fe.

Щодня у дорослої людини оновлюється 0,8% циркулюючих еритроцитів. У кожному 1 мл крові міститься 1 мг елементарного Fe. Виходячи з цих цифр, щодоби реутилізується 16–20 мг Fe.

У травному тракті абсорбується всього 1–1,5 мг Fe щодоби. Таким чином, основна потреба в Fe задовольняється за рахунок реутилізації заліза з еритроцитів, що розпадаються, підтримуючи сталість балансу Fe в організмі, причому процеси реутилізацію перебігають досить інтенсивно. Якщо тваринам ін'єкційно увести пошкоджені нагріванням еритроцити, то ⁵⁹Fe цих еритроцитів, зв'язане з Tf, з'являється в циркуляції вже через 10–15 хв після введення, а 80–85% Fe з еритроцитів, що постаріли і розпадаються, повертається у кістковий мозок протягом 2 тижнів.

В умовах стимульованого еритропоезу потреби у Fe збільшуються у 6–8 разів. При гемолітичних процесах ця зростаюча потреба легко задовольняється, але при кровотечах і при лікуванні ЕПО продукція еритроцитів обмежується швидкістю мобілізації Fe та його перенесення з депо у кістковий мозок. І хоча ця швидкість зростає, вона залишається нижче необхідної у 2–2,5 рази. Внаслідок цього під час лікування ЕПО хворим необхідно вводити додаткові кількості Fe.

1.3. Абсорбція заліза в травному тракті

Всмоктування Fe, в основному, здійснюється у верхніх відділах тонкого кишечника. Шлунок, клубова і товста кишка у цьому процесі беруть участь у меншій мірі. Засвоєння Fe в організмі визначається рівнем його абсорбції переважно у дванадцятипалій і проксимальних відділах тонкої кишки. У кишечнику дорослої людини всмоктується приблизно 1-2 мг Fe за добу. З їжі всмоктується від 1-3% (рослинного походження) до 10-15% (тваринного походження) Fe. В харчових продуктах Fe міститься у різних формах: окисній (Fe^{3+}) та закисній (Fe^{2+}). Найкраще всмоктується і засвоюється Fe у складі геміну і продуктів тваринного походження. Харчування продуктами, які містять м'ясо, зводить до мінімуму вірогідність виникнення дефіциту Fe. У рослинних, особливо, зернових продуктах переважна кількість Fe знаходиться у важко засвоюваній формі, є зв'язаним із фітиною кислотою. Окисне (фері-) негемінове Fe, в тому числі із складу мінеральних компонентів дієти, для засвоєння повинно вивільнитись із органічних комплексів і перетворитись в закисну (феро-) форму. Тому, на перший погляд, такі багаті на Fe продукти як печінка, нирки, легені не можуть бути рекомендовані у дієтичному харчуванні при дефіциті Fe, оскільки містять Fe у вигляді депонованих (фері) форм. Різні патологічні процеси в тонкому кишечнику можуть призводити до порушення усмоктування Fe. Механізми усмоктування різні для двох типів Fe, що містяться у їжі: негемового і гемового. Легше абсорбується Fe у складі гему, ніж поза ним, оскільки негемове або іонізоване Fe, яке, як правило, представлено його солями і комплексами з білками й органічними кислотами. Необхідною умовою його усмоктування є переведення у розчинну форму і відновлення до двовалентного стану. Абсорбція Fe, яке не зв'язане з гемом залежить від складу компонентів їжі та особливостей секреції у травному тракті. Аніони, що зв'язують Fe, яке міститься в харчових продуктах (наприклад, етилендіамінтетраоцтова кислота, яку використовують як консервант, таніни, що містяться в чаї, карбонати, оксалати, фосфати тощо) пригнічують абсорбцію Fe. Гальмують засвоєння Fe і фітини, таніни, циклічні антибіотики, солі кальцію, міді, антацидні препарати тощо. Сприяють усмоктуванню Fe аскорбінова, яблучна,

лимонна, янтарна кислоти, амінокислоти, ряд мікроелементів, які діють як синергісти у процесі його усмоктування. Шлунковий секрет і соляна кислота полегшують абсорбцію негемового Fe. Усмоктування гемінових форм Fe мало залежить від впливу різних харчових і секреторних чинників. Гемовий комплекс усмоктується клітинами слизової оболонки кишечника цілком у вигляді інтактного металопорфірина, без попереднього звільнення зв'язаного з ним Fe. Більша засвоюваність гемового Fe є причиною кращої утилізації його з продуктів тваринного походження порівняно з рослинними. Ступінь абсорбції Fe залежить як від його кількості в споживаній їжі, так і від біодоступності. Цей процес регулюється особливими рецепторами слизової оболонки травного тракту, що відповідають за накопичення Fe в організмі. Коли потреба в ньому збільшується в результаті виснаження запасів при швидкому рості, вагітності, менструальних або патологічних кровотечах, ефективність абсорбції збільшується на 10-20%. Навпаки, при перенавантаженні депо Fe, його абсорбція в кишечнику істотно зменшується. Одним із факторів у виникненні дефіциту Fe (за умови достатньої його кількості у їжі) є ахілія, атрофічні зміни слизової травного тракту, агастральні та анентеральні стани, ентерити, які супроводжуються прискореним проходженням хімуса в порожнині кишечника. Абсорбція Fe в травному тракті є зворотно пропорційною його запасам і підвищується при його дефіциті. При вагітності абсорбція Fe підвищується до 4 мг/добу. В нормі в тонкому кишечнику за добу всмоктується від 1-1,5 до 2,5 мг Fe, і приблизно ж стільки виводиться із організму.

Здатність Fe приєднувати або віддавати електрони зробила його есенціальним елементом для більшості форм життя, оскільки воно відіграє вирішальну роль у ряді процесів, таких як транспорт кисню, продукція енергії і синтез ДНК. Проте, така окисно-відновна активність може також призвести до продукування вільних радикалів кисню, які можуть пошкоджувати різні клітинні компоненти. З цієї причини організм повинен міцно регулювати свої рівні Fe для достатнього забезпечення потреб власних клітин без розвитку токсичності, пов'язаної з його надлишком. На відміну від багатьох інших нутрієнтів, організм не має визначеного механізму активної екскреції Fe, внаслідок чого рівні Fe в організмі повинні регулюватися рівнем абсорбції у проксимальному відділі тонкої кишки. Внаслідок важливості ролі, яку відіграє Fe у здоров'ї людини та її захворюваннях, абсорбція Fe тонким кишечником та його регулювання були в центрі інтенсивного дослідження протягом багатьох десятиліть. Проте, лише в останні декілька років, разом із виявленням великої кількості ключових молекул, залучених у кишечний транспорт Fe, ми почали розуміти процес на молекулярному рівні. Ряд сучасних оглядів про імпорт Fe зосереджується на новітніх відкриттях і забезпечує розуміння того, яким чином вони збільшують наше знання про гомеостаз Fe в організмі. Даний огляд коротко розглядає абсорбцію Fe із зосередженням на деяких найбільш

важливих нових відкриттях. Ми також розглянемо значення одержаних даних з особливою увагою на тому, яким чином вони стосуються запропонованої нами нової моделі регулювання абсорбції Fe, також як і основні моменти, на які ще необхідно надати відповідь.

1.4. Абсорбція харчового заліза

Абсорбція харчового Fe, яке представлено у формі гему або негемовій формі, здійснюється зрілими ворсинками ентероцитів дванадцятипалої кишки та проксимальними відділами голодної кишки. Наше знання про абсорбцію гемового Fe елементарні, тому ми зосередимось на абсорбції негемового Fe. Першим етапом у процесі абсорбції є поглинання Fe ентероцитом через апікальну мембрану із просвіту тонкої кишки. Це опосередковується двовалентним транспортером металів 1 (divalent metal transporter 1 – DMT1) щіточкової облямівки, що, як випливає з його назви, транспортує Fe у закисній – феро-формі. Проте, більша частина Fe, яка надходить у просвіт дванадцятипалої кишки з їжею перебуває у окисній або фері-формі, і тому повинна бути відновлена перед поглинанням ентероцитами. Відновлення заліза, імовірно, здійснюється ферментативним шляхом, за допомогою фері-редуктази щіточкової облямівки і Dcytb – недавно описаного вагомого претендента на цю роль. Внутрішньоклітинний рух Fe в середині ентероцита, від мембрани щіточкової облямівки до базолатеральної мембрани, зрозумілий погано. Fe у клітині може зв'язуватись з супровідною молекулою (шапероном) для забезпечення власного розчинного стану, але на даний час жодну з таких молекул не виявлено. Fe, що не передане організму, включається у склад Фн – молекули депо Fe і втрачається, коли клітина у кінцевому рахунку злущується на верхівці ворсинки. Витік Fe через базолатеральну мембрану і у кров опосередковується транспортним білком феропортином-1 (ferroportin 1), який також залучений у його експорт з інших типів клітин, включаючи макрофаги. Крім феропортину 1 витік Fe через базолатеральну мембрану з ентероцита додатково потребує ферооксидази гепгестину (hephaestin). Не зважаючи на те, що роль цього білка не було остаточно визначено, його здатність окиснювати двовалентне Fe у тривалентне виявлено, що важливе для його функції.

Кількість Fe, яку абсорбують ентероцити, залежить від впливу різноманітних факторів, зокрема від рівнів його запасів у організмі, зміни швидкості еритропоезу, гіпоксії, запалення та вагітності. Зазначені фактори ведуть до змін деоденальної експресії головних молекул транспорту Fe ентероцитів, зокрема DMT1, Dcytb і ferroportin 1, як на рівні mRNA, так і на білковому рівні. Яким чином організм регулює експресію зазначених молекул для зміни абсорбції Fe у відповідь на стимул є центром уваги подальших досліджень з даного питання.

1.5. Регулювання інтестинальної абсорбції заліза гепсидином

Можливо, що найбільш важливе досягнення у розумінні нами інтестинальної абсорбції Fe було реалізоване завдяки тому, що печінка відіграє центральну роль у регулюванні даного процесу. Хоча давно було відомо про те, що печінка є головним місцем збереження надлишку Fe, пряма роль, яку вона відіграє у регулюванні абсорбції Fe стала очевидною з виявленням регулюючого Fe гормону гепсидину. Цей малий антибактеріальний пептид секретується гепатоцитами у кров, де він діє як інгібітор абсорбції Fe та вивільнення з макрофагів і клітин інших типів. Продукція гепсидину знижувалась під впливом стимулів, відомих як збільшуючі абсорбцію Fe (наприклад, дефіцит Fe або підвищений еритропоез) і збільшувалася в умовах, коли абсорбція знижувалася (наприклад, завантаження Fe та запалення). Недавно було показано, що гепсидин взаємодіє безпосередньо з феропортином-1 на поверхні клітин HEK-293, призводячи до його інтерналізації і розпаду. Якщо зазначене також відбувається і на базолатеральній мембрані ентероцита, тоді це може пояснити пригнічення абсорбції Fe гепсидином у вигляді редукції феропортину-1, що буде зменшувати переміщення Fe в організм. Проте, деталі цього шляху ще повинні бути вирішеними. Наприклад, чому зміни абсорбції Fe, пов'язані зі змінами у mRNA феропортину-1, також як і у білку? Імовірно, що зв'язування гепсидину і феропортину-1 перетворюється на сигнал, що знижує регулювання експресії mRNA феропортину 1, на додачу до спричинення інтерналізації і розпаду білка. Також можуть існувати інші рецептори гепсидину.

Механізм, за допомогою якого регулюються компоненти поглинання Fe щіткової облямівки DMT1 і Dcytb не достатньо зрозумілий. Припущення, що гепсидин здатний змінювати експресію цих молекул безпосередньо, видається малоімовірним. Ми попередньо показали, що експресія і DMT1 і Dcytb перебуває під прямим впливом концентрації Fe у ентероциті, тоді як системні сигнали від організму, як здається, переважно модулюють експорт Fe через базолатеральну мембрану. Це спонукало нас висунути припущення, що системні сигнали до зміни абсорбції Fe спочатку діють на базолатеральний експорт заліза, що веде до змін рівнів Fe в ентероциті та, у подальшому, до змін у експресії компонентів поглинання щіткової облямівки. Вплив гепсидину на експресію феропортину-1 співпадає із цією моделлю. Залізо залежне регулювання DMT1 може відбуватися при посередництві залізорегулюючих протеїнів (iron regulatory proteins) – IRPs. Ці молекули зв'язуються із залізочутливими елементами (iron responsive elements – IREs) в mRNA-транскриптах різних генів і впливають на їх експресію. Таке зв'язування залежить від рівнів внутрішньоклітинного Fe. Головний варіант зв'язування DMT1,

експресованого в ентероцитах, містить мотив IRE і зв'язування IRPs з mRNA DMT1, при низьких рівнях внутрішньоклітинного Fe, здається, стабілізує цей сигнал, збільшуючи рівень білку DMT1. Оскільки Dcytb регулюється рівнями внутрішньоклітинного Fe у тому ж напрямку, як і DMT1, сигнал Dcytb не містить мотив IRE і не може регулюватись безпосередньо впливом IRP. Потрібні подальші дослідження для визначення регулюючих механізмів, залучених у абсорбцію Fe щіточковою олямівкою.

Іншим наслідком відкриття гепсидину став переконливий доказ проти існуючої тривалий час гіпотези про регулювання абсорбції Fe запрограмованими криптами. З 60-х років минулого століття було висунуто гіпотезу, що сигнали організму, які змінюють абсорбцію Fe, були визначені в ентероцитах, що народжуються у криптах дванадцятипалої кишки, запрограмованих до збільшення або зменшення абсорбції Fe після їх дозрівання. Дана гіпотеза базувалась на наявності періоду затримки між сигналом до зміни абсорбції Fe та фактичною її зміною протягом кількох днів. Період затримки інтерпретували як час, необхідний для програмованого дозрівання клітин крипт та перетворення в абсорбуючі ентероцити мікрворсинок. На моделі щурів із стимульованим еритропоезом продемонстровано, що зазначений період затримки відображає час, необхідний організму для визначення потреби у зміні абсорбції і зміні експресії гепсидину, і як тільки це відбувається зазначені зміни настають швидко. Справді, введення гепсидину мишам призводить до зменшення рівнів Fe у сироватці крові протягом 4 годин. Також було продемонстровано близькі часові зв'язки між експресією гепсидину і дуоденальних транспортерів Fe у щурів, переведених з харчового раціону переповненого Fe на раціон, збіднений на залізо, без виявлення доказів наявності кількадечного періоду затримки. Демонстрація того, що гепсидин є основною молекулою регулювання абсорбції і виявлення його взаємодії з феропортином-1, експресованим тільки на зрілих ентероцитах, забезпечила прямий доказ того, що сигнали від організму можуть сприйматися тільки зрілими ентероцитами мікрворсинок. Усі разом зазначені дані забезпечують переконливий доказ того, що клітини кишкових крипт не відіграють головуючу роль у регулювання абсорбції Fe.

1.6. Молекули, що беруть участь у регулюванні експресії гепсидину печінкою

Хоча відкриття гепсидину і його впливів на абсорбцію Fe кишечником становлять головні досягнення у розумінні гомеостазу Fe в організмі, все ще залишається не вирішеним питання яким чином експресія гепсидину змінюється у відповідь на потреби організму у Fe. Проте, недавній аналіз пацієнтів зі спадковими порушеннями завантаження Fe призвів до

виявлення трьох молекул, які відіграють важливу роль у цьому шляху регулювання.

Першим з них був описаний HFE, видозмінений при гемохроматозі – найбільш загальній формі порушень завантаження Fe. Хворі мали збільшену абсорбцію заліза, незважаючи на адекватні або високі запаси Fe в організмі, що вказувало на нездатність до належного обмеження абсорбції. Таке спостереження, у поєднанні з широкою підтримкою моделі запрограмованості крипт, спонукало більшість дослідників зосередитись на кишкових криптах як місці дії HFE. Проте, у 2003 році, дослідниками було повідомлено, що мутації HFE призводять до недоречно низьких рівнів гепсидину як у людей, так і у мишей, висловлюючи припущення, що HFE включений у регулювання експресії гепсидину. Оскільки експресія гепсидину істотно обмежується печінкою, це забезпечило незаперечний доказ того, що HFE виявляє свій ефект у клітинах печінки, а не у інтестинальних криптах. Крім того, Nicolas et al. (2002) показали, що завантаження заліза у HFE-нульових мишей могло бути відкоректованим конститутивним експресуванням гепсидину, підтверджуючи, що на шляху регулювання Fe HFE діє на рівні вищому, ніж гепсидин і що печінка є найбільш імовірною ділянкою активності HFE. Подальші дослідження показали, що HFE, як і гепсидин, найбільш стійко експресований у гепатоцитах, що наводить на думку про те, що гепатоцити є саме тими клітинами, в яких HFE виявляє свій вплив на експресію гепсидину.

Рецептор трансферину 2 (TfR2) також стійко експресований у гепатоцитах. Цей білок є гомологом класичного TfR1 і може також акцептувати з крові Fe, зв'язане із Tf, шляхом опосередкованого рецептором ендцитозу. Хоча мутації TfR2 поширені набагато менше, ніж мутації HFE, проте вони спричиняють захворювання перевантаження Fe із симптомами дуже подібними до симптомів при гемохроматозі, пов'язаному із мутаціями HFE. Подальші дослідження показали, що руйнування TfR2 призводять до таких же неналежно низьких рівнів гепсидину, пов'язаних із руйнуванням HFE, наводячи на думку про те, що TfR2 і HFE є частиною одного і того ж шляху регулювання.

Зовсім недавно виявлено ще одного представника цієї регулюючої мережі – гемоювелін. Його молекула експресована на гепатоцитах і зруйнована у більшості випадків ювенільного гемохроматозу – рідкому стані, який призводить до швидкого завантаження Fe більш серйозного ступеня ніж те, що пов'язане з мутаціями HFE або TfR2. Пацієнти з ювенільним гемохроматозом не продукують рівні гепсидину, які можна виявити, незважаючи на їх високе завантаження Fe, що наводить на думку про те, що гемоювелін абсолютно необхідний для продукції гепсидину і, разом з HFE і TfR2, перебуває на шляху регулювання гомеостазу Fe на більш вищому рівні, ніж гепсидин.

1.7. Модель молекулярної основи регулювання обміну гепсидину

Яким чином зазначені молекули контролюють потреби організму в Fe і прямо регулюють експресію гепсидину поки ще не відомо. Будь-який шлях регулювання повинен дозволяти гепатоцитам визначати події, що відбуваються у віддалених ділянках організму, такі як зміна потреби у Fe еритроїдних клітин, що розвиваються у кістковому мозку. Насичення Tf спочатку розглядали як регулятор абсорбції Fe, і останні дослідження наводять на думку, що Tf в крові може передавати сигнал про потребу організму в Fe назад до печінки. Показано пряму кореляцію між рівнем Tf та експресією mRNA гепсидину печінки у щурів після гемолізу або переведення від контрольного харчового раціону до раціону, збідненого на Fe. Рівні циркулюючого трансферину можуть бути ідеальним індикатором потреби організму у Fe, оскільки білок переважно захоплюють клітини, що потребують його. Тому, коли потреби клітин у Fe зростають, рівні Tf знижуються і навпаки.

Недавно було запропоновано механізм виявлення Tf, що включає і HFE і TfR2 на плазменій мембрані гепатоцита. HFE і Tf зв'язують паралельні ділянки TfR1. Згідно припущення, Tf перемагає HFE у зв'язуванні TfR1 так, що високі рівні Tf привзведуть до збільшення кількостівільного HFE на поверхні клітин. Свідчення про таку конкуренцію було недавно повідомлено використовуючи мічені HFE конструкції трансфектовані (внесені) у лінії клітин. При нормальних умовах, HFE було виявлено як на плазматичній мембрані, так і у TfR1-вмісних ендосомах; проте, коли здійснювали обробку ліній клітин Tf, HFE було виявлено тільки на плазматичній мембрані, що свідчить перемогу Tf над HFE у конкуренції за зв'язування TfR1. Було висунуто припущення, не зв'язаний HFE на поверхні клітини здатний стимулювати шлях сигнальної трансдукції що призводить до збільшення експресії гепсидину. Це може пояснити зменшення експресії гепсидину, що має місце при гемохроматозі, коли HFE зруйнований.

TfR2 може відігравати подібну роль у регулюванні експресії гепсидину у відповідь на рівні циркулюючого трансферину. Проте, у цьому випадку наявне свідчення, яке припускає, що білок TfR2 стабілізується шляхом зв'язування Tf. Якщо сигнал збільшення експресії гепсидину продукується TfR2, стабілізація цієї молекули Tf буде підтримувати цей сигнал. Зниження рівнів Tf буде знижувати цей сигнал, зменшуючи експресію гепсидину та збільшуючи абсорбцію Fe.

Печінкові запаси Fe також можуть брати участь у регулюванні гепсидину шляхом зміни поверхневої експресії TfR1 у гепатоцитах. Низькі рівні внутрішньоклітинного Fe збільшують рівень експресії TfR1 на поверхні клітини, роблячи цю молекулу більш доступною до взаємодії з HFE. Підвищені рівні TfR1 можуть також ефективно перемагати TfR2 у

конкуренції за зв'язування з Тф, оскільки TfR2 має спорідненість до Тф приблизно у 25 разів меншу, ніж TfR1. Поєднаний ефект виражається зменшенням сигналу до продукування гепсидину, коли запаси Fe у гепатоцитах низькі. Протилежне відбувається коли запаси Fe високі і експресія TfR1 на поверхні клітини знижена. Тому, експресія гепсидину, буде регулюватися шляхом поєднаного ефекту рівнів Тф, які визначають використання Fe організмом та його запаси у гепатоцитах.

Наявність двох паралельних шляхів (один потребує HFE, а інший TfR2) для регулювання експресії гепсидину пояснює фенотипи, що спостерігалися при руйнуванні різних молекул. Мутації у HFE або TfR2 спричиняють порівняно м'яке переважання Fe, з рівнями гепсидину нижчими, ніж очікувані, але які можливо виявити. Дослідження на тваринах показало, що тварини із зруйнованим HFE зберігали здатність до регулювання абсорбції Fe, хоча рівень абсорбції був недоречно високим для місць зберігання у них Fe. Це залишкове регулювання також було виявлено у людей і може опосередковуватись шляхом, який залишився непошкодженим, що дозволяє відбутися деякому регулюванню гепсидину. Мутації гемоювеліну призводять до набагато більшого завантаження Fe, при якому абсорбція Fe не може бути зниженою, розуміючи, що гемоювелін є необхідним для продукції гепсидину. На основі нашої моделі ми раніше передбачали, що мутації як HFE, так і TfR2 призводять до більш серйозних змін фенотипу, подібних до виявлених при мутаціях гепсидину або гемоювеліну. Нещодавно було повідомлено про пацієнта з ювенільним гемохроматозом внаслідок мутацій як HFE, так і TfR2, що підтвердило таку гіпотезу.

Роль, яку відіграє гемоювелін у регулюванні гепсидину є більше ніж теоретичною. Несподіванкою стала дуже висока експресія у скелетних м'язах та серці, хоча не виявлено специфічного дефекту у цих тканинах у пацієнтів зі зруйнованим гемоювеліном. Більш низькі рівні були виявлені у печінці і, очевидно, саме тут гемоювелін діє як регулятор експресії гепсидину. Більшість того, що ми знаємо про гемоювелін ми дізнаємося з досліджень класу білків, управляючих відштовхуванням молекул (*repulsive guidance molecule (RGM) family of proteins*), до яких він належить (також відомий як RGMc). Таким чином гемоювелін, принаймні у моделях клітинних культур, є зв'язаним з мембраною GPI-протеїном, що розташований на її зовнішній поверхні. Недавнє дослідження показало, що гемоювелін може взаємодіяти з кістковими морфогенетичними білковими рецепторами і посилювати сигнал, що виробляється зв'язуванням ліганду, до чого здатні інші члени групи RGM. Малоімовірно, що гемоювелін відіграє таку роль у природних умовах (*in vivo*), подібно до кісткових морфогенетичних протеїнів, залучених у процес ембріонального розвитку, і немає жодного доказу, про порушення цього у пацієнтів з ювенільним гемохроматозом. Це однак збільшує імовірність того, що гемоювелін

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА І ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

виконує подібну функцію у гепатоцитах шляхом ініціювання або посилення шляху трансдукції сигналу, регулюючи гепсидин у відповідь на рівні трансферину, безпосередньо взаємодіючи з HFE, TfR1 або TfR2.

Таким чином, на підставі нових даних, можливо представити робочу гіпотезу щодо регулювання абсорбції Fe кишечником (рис. 1), проте на багато питань ще необхідно надати відповіді. Наприклад, чи Tf є первинним фактором повідомлення гепатоцитів про потребу організму у залізі? Яким чином HFE, TfR2 та гемоювелін на поверхні гепатоцитів впливають на рівень експресії гепсидину у ядрі? Яким чином зв'язування гепсидину з феропортином-1 призводить до зменшення рівня mRNA феропортину-1? Проте окреслена модель є відправною точкою від якої можна звернутися до цих питань.

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

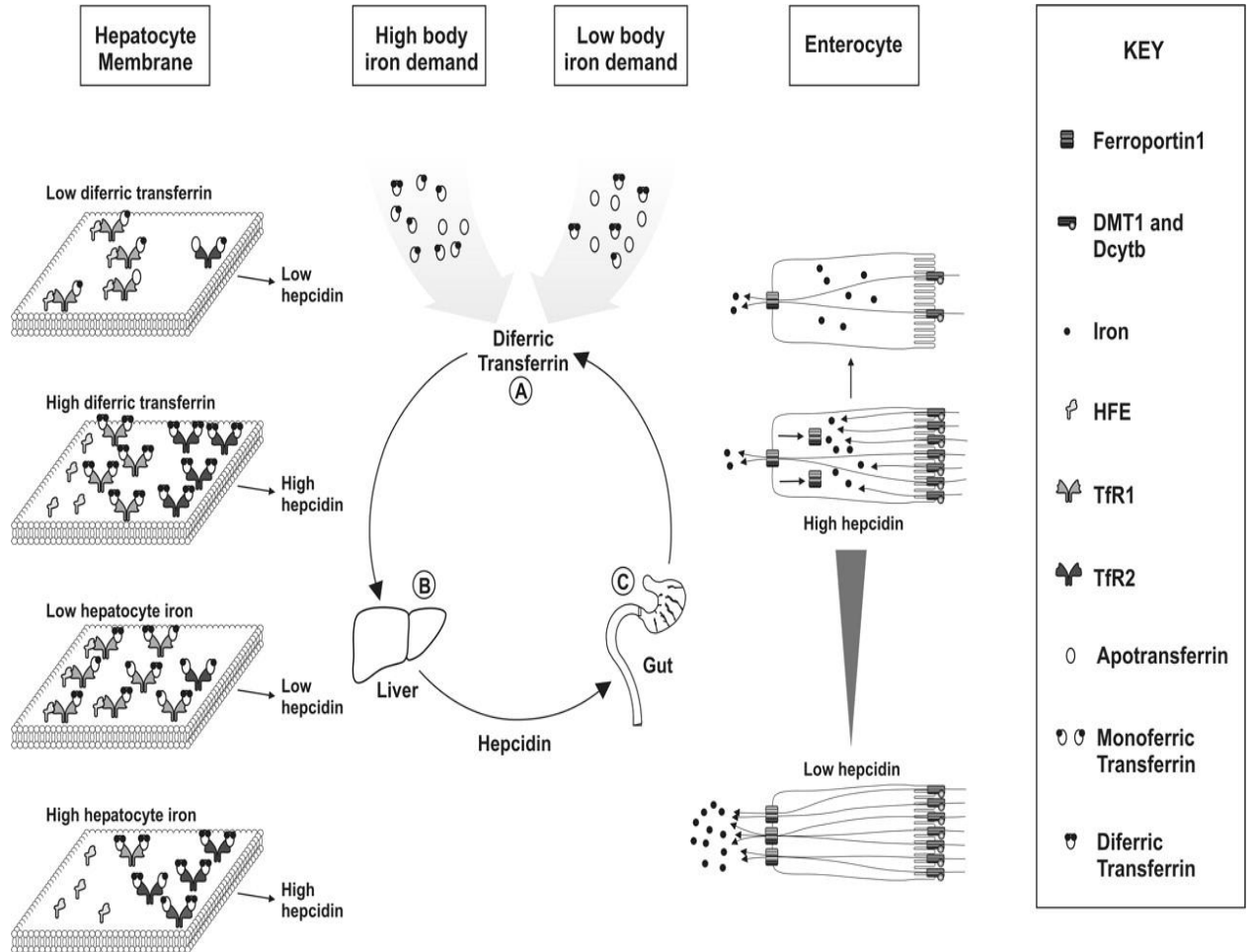


Рисунок 1. Модель регулювання абсорбції заліза кишечником.

Оскільки молекула трансферину вибірково захоплюється клітинами, що потребують заліза, зміни використання заліза організмом змінюють її кількість у крові (A). Зміну концентрації трансферину визначає рецептор трансферину (TfR)2 та білок гемохроматозу (HFE)/TfR1 на плазменій мембрані гепатоцитів що призводить до змін експресії гепсидину (B). Запаси заліза гепатоцитів також впливають на вироблення гепсидину шляхом зміни кількості TfR1 на плазменій мембрані. Циркулюючий гепсидин взаємодіє з феропортином-1 на базолатеральній мембрані ворсинок ентероцитів тонкої кишки, спричиняючи інтерналізацію транспортера заліза, його розпад та зниження експорту заліза (C). Накопичення заліза у клітині зменшує експресію транспортеру двовалентних металів-1 (DMT1) і Dcytb щіткової облямівки. Будь-які зміни абсорбції заліза впливають на рівні трансферину, завершуючи таким чином петлю негативного регулювання гомеостазу заліза в організмі.

Fe у закисній формі зв'язується із CD71-рецептором Тф на поверхні мікроросинок ентероцитів інтестинальної слизової оболонки. Шляхом ендцитозу комплексу Fe^{2+} -CD71 рецептор Тф Fe потрапляє до цитоплазми ентероцита, де передається на інший білок-носії мобіліферин, який рециркулює у цитоплазмі. Далі Fe через посередню участь Тф передається до Фн цитоплазми ентероцита. У разі необхідності Fe з мобіліферина передається на Тф і далі - на Фн на протилежному боці ентероциту, який прилягає до капіляра кров'яного руслу, звідки через участь CD71-рецептора передається Тф плазми крові. Слід підкреслити, що кожний етап передачі Fe від одного білка іншому супроводжується зміною валентності, тобто - окисно-відновними реакціями. У вільній іонній формі у ентероциті Fe майже не з'являється. У разі достатніх запасів Fe в організмі Фн фракція Fe ентероцитів втрачається при злущуванні епітелію слизової оболонки.

1.8. Внутрішні та зовнішні механізми регулювання гомеостазу заліза

У плазмі крові здорової людини міститься 4-7 мг Fe, а його концентрація протягом доби може значно змінюватись від 12,5 до 30,4 мкмоль/л. Концентрація Fe в крові є найвищою у ранішні години між 7 і 10 годиною, а найнижчою у вечірні - між 20 і 22. Зменшення вмісту Fe в плазмі крові спостерігається при гострих і хронічних запальних процесах, пухлинах, гострому інфаркті міокарда. Пропасниця і гострі стадії інфекційних захворювань завжди супроводжуються гіпоферимією, яка настає як наслідок компенсаторно-приспосовної реакції. Зменшуючи постачання Fe до тканин організм добивається у такий спосіб гальмування розмноження бактерій, поділ яких залежить від наявності заліза та зменшення інтенсивності альтернативних аутоокислювальних процесів у них. За виразного дефіциту Fe, клінічним проявом якого є ЗДА, вміст його у сироватці зменшується. Нормальні значення вмісту Fe у сироватці не виключають наявності ЛДЗ.

Порушення обміну Fe зводиться не тільки до його дефіциту. Надлишок Fe є не менше патогенним, ніж його нестача, оскільки Fe є сильним модулятором аутоокислювальних процесів, а організм не має ефективних шляхів виведення його надлишку. Питання ролі підвищеного вмісту Fe в організмі добре висвітлені в оглядах та монографіях останнього часу.

Fe є важливим есенціальним металом, який необхідний як кофактор білків, що бере участь у процесі передачі електронів та забезпечує окислювально-відновні реакції. До недавнього часу не було зрозуміло, яким чином на молекулярному рівні тканини організму ссавців вирішують проблему накопичення адекватної кількості Fe без ризику токсичного ефекту його надлишку. Сучасні знання про фізіологію і гомеостаз Fe у

ссавців представлені загальними уявленнями, які ще повинні бути деталізовані. Даний розділ узагальнює прогрес останнього часу щодо визначення ключових транспортних білків і молекул, що регулюють їх активність.

Fe – парадоксальний елемент у тому розумінні, що воно одночасно есенціальне для будь-якої форми життя і потенційно токсичне. Fe життєво необхідне у першу чергу для забезпечення транспорту кисню і для каталізу реакцій, залучених у передачу електронів, фіксування азоту та синтезу ДНК, але воно також токсичне внаслідок здатності взаємодіяти з киснем і каталізувати продукцію активних форм кисню. У розчині Fe може перебувати у двох станах окиснення Fe (II) і Fe (III), і дуже погано розчинне при фізіологічних значеннях рН, особливо у окисненій формі Fe (III). Таким чином живі організми мають багато протеїнів для перенесення Fe у біологічні рідини і транспорту через клітинні мембрани, а також для його зберігання у не токсичних та легко мобілізованих формах. Загальний вміст Fe у організмі дорослої людини становить 4–5 г, більша частина його зв'язана з гемоглобіном циркулюючих еритроцитів (близько 2,5 г). Таке Fe гему постійно утилізується шляхом фагоцитозу і катаболізму старіючих еритроцитів тканинними макрофагами. Цей процес дає можливість утилізувати приблизно від 25 до 30 мг Fe на день, що відповідає добовій потребі для еритропоезу. Кишкова абсорбція Fe зрілими ентероцитами на верхівці дуоденальних ворсинок, яка компенсує втрати Fe в основному з ексфоціації клітин епітелію, становить близько 1–2 мг на добу. Тільки тонка регуляція абсорбції Fe кишечником робить можливим уникати перевантаження Fe організму, оскільки немає засобів для видалення будь-якого надлишково поглинутого Fe. Абсорбція Fe може бути значно збільшена у випадку його дефіциту, гемолізу або значних кровотеч.

Хоча всі клітини потребують невеликої кількості Fe, клітини-попередники еритропоезу для продукції гемоглобіну потребують значних його кількостей. У зв'язку із цим анемія є головним проявом ДЗ. Клітини інших типів також мають спеціалізовані функції, важливі для розгляду при складанні системної моделі гомеостазу Fe. Ентероцити, екстраембріональні вісцеральні ендодермальні клітини та синцитіотрофобласти плаценти забезпечують засвоєння Fe із зовнішнього середовища. Серед них найбільш вивченим є засвоєння Fe ентероцитами. Гепатоцити печінки виконують функцію депо, видалення надлишку Fe з циркулюючої плазми та безпечного зберігання його до часу, коли воно стане необхідним. Тканинні макрофаги розпізнають і фагоцитують старі та пошкоджені еритроцити, відновлюють їх Fe для повторного використання і зберігання. Функції кожного типу цих клітин повинні координуватися молекулярними сигналами. На сьогодні не описано ефективний, регульований механізм екскреції Fe, який би підкреслював важливість регулювання його засвоєння та розподілу.

Ссавці абсорбують Fe з їжі за допомогою дуоденального епітелію тонкої кишки, організованого у ворсинчасті структури для максимального збільшення їх поглинаючої поверхні. Попередники ентероцитів знаходяться у криптах на основі ворсинок, мігруючи вгору по осі ворсинок в міру своєї диференціації. Розширення мембран на апікальній поверхні ентероцитів формують щіточкову облямівку, що збільшує площу абсорбуючої поверхні. Зрілі ентероцити живуть лише 1–2 дні. Fe, що накопичується в них втрачається організмом при злуценні старіючих ентероцитів у просвіт кишечника.

Білки, що беруть участь у поглинанні Fe гемму та неорганічного Fe знаходяться на щіточковій облямівці ентероцита (рис. 2). Більшість не геммового Fe у їжі представлено у окисній (Fe^{3+}) формі. Двовалентний транспортер металу-1 (*Divalent Metal Transporter 1 – DMT1*), також відомий як Nramp2, DCT1 і SLC11A2, який має 12 трансмембранних сегментів є головним переносником, залученим у клітинний імпорт негеммового Fe. Як свідчить назва, DMT1 також переносить інші двовалентні метали, в тому числі Mn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} і Zn^{2+} . DMT1 активний у середовищі із низьким рН, яке притаманне дванадцятипалій кишці, оскільки потребує протонного котранспорту. Необхідність участі DMT1 у кишковому всмокуванні Fe підтверджено на тваринних моделях із спонтанними та індукованими мутаціями. DMT1 транспортує виключно двовалентні метали, потребуючи перетворення Fe^{3+} у Fe^{2+} у просвіті кишки. McKie et al. ідентифіковано імовірну кишкову редуктазу Fe – дуоденальний цитохром b (*Dcytb*; також відомий як *Cybrd1*). Експресія цього ймовірного трансмембранного білка індукується у слизовій оболонці кишечника мишей з підвищеною кишковою абсорбцією Fe внаслідок анемії, ДЗ або гіпоксії. Проте, недавнє повідомлення, що руйнування гена *Dcytb* у мишей істотно не змінює кишкову абсорбцію Fe у нормальних умовах свідчить про те, що інші редуктази кишечника можуть замінити *Dcytb* або ж миші мають ефективний механізм редукції Fe без участі фермента.

Кишечник також абсорбує Fe гемму з їжі. Вивчення клітинних культур кишечних клітин лінії Caco-2 свідчить, що абсорбція гемму – насичуваний, опосередкований переносниками процес. Інші дослідження описують рецептор гемму на мембранах дуоденальної щіточкової облямівки та еритролейкемічних клітинах. Недавно було описано, що імпортер гемму ентероцитів, імовірно, опосередковує поглинання гемму. Ця молекула, названа білоком-переносником гемму-1 (*Heme Carrier Protein 1 – HCP1*), нагадує бактеріальні білки, що транспортують метал-тетрациклінові комплекси. Вона не має власних гомологів серед ссавців. Після надхоження гемму в епітеліальну клітину кишечника, він, імовірно, розщеплюється внутрішньоклітинною гемоксигеназою 1 для вивільнення Fe. У подальшому, Fe гемму, імовірно, приєднується до того ж внутрішньоклітинного пулу, як і негемове Fe. Два інші протеїни – FLVCR та Vcp, функціонують як клітинні

експортери гему, проте не було показано їх участі у транспорті Fe в кишечнку.

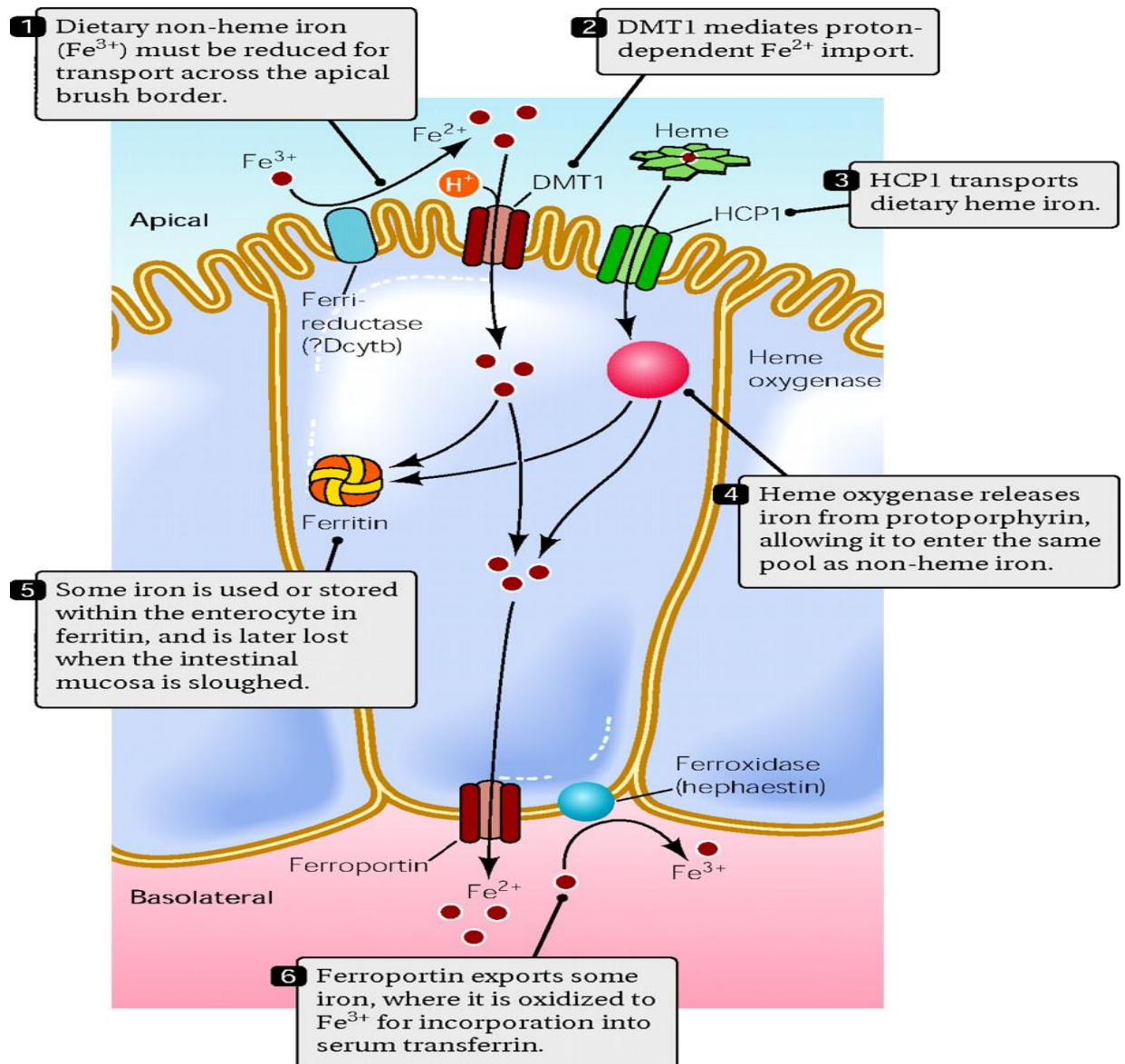


Рисунок 2. Абсорбція заліза в кишечнику.

Зображено одиничний ентероцит. Не гемове залізо їжі (Fe^{3+}) повинно бути редукованим для транспорту через щітчасткову облямівку апікальної поверхні ентероциту. DMT1 опосередковує протон-залежне надходження Fe^{2+} . Залізо гему їжі транспортується за допомогою HCP1. Після того, як у клітині гемоксигеназа звільняє залізо з протопорфірину, воно, імовірно, потрапляє у такий же пул, як і не гемове залізо. Частина заліза використовується або зберігається у феритині ентероцитів. Пізніше це залізо втрачається організмом, при злущуванні слизової оболонки кишечника. Інша частина заліза експортується через мембрану за допомогою феропортину і окиснюється до Fe^{3+} для включення у трансферин сироватки.

Внутрішньоклітинне Fe ентероцитів може зберігатися у білку Фн або транспортуватися через базолатеральну мембрану ентероцита у кровообіг. Феропортин, також відомий як IREG1, MTP1 та SLC40A1, що відрізняється наявністю 10–12 трансмембранних сегментів, був переконливо ідентифікований як базолатеральний транспортер Fe. У відповідь на дефіцит Fe та гіпоксію зростає експресія мРНК феропортину в кишечнику і кількість білка. Вивчення селективної інактивації гену феропортину в інтестинальних клітинах недавно показало, що він є головним, якщо не єдиним, експортером Fe у кишечнику. Феропортин, імовірно, також вибірковий для Fe²⁺. Полімідьвмісна оксидаза, яка окиснює Fe²⁺ у Fe³⁺, також відіграє роль у транспортуванні Fe через базолатеральну мембрану. Пов'язана із статтю анемія (*sex-linked anemia – sla*), що виникає внаслідок зменшення абсорбції Fe та його накопичення в дуоденальних ентероцитах, зумовлені мутацією гена, який кодує гепгестин.

Гепгестин (*hephaestin*) – це зв'язаний з мембраною ентероцита гомолог церулоплазміну, полімідьвмісної оксидази сироватки. Сучасна модель передбачає, що гепгестин окиснює Fe²⁺, вивільнене феропортином, полегшуючи його включення у Тн – основний білок-переносник Fe сироватки. Експериментальні дослідження останнього часу показали, що анемія мишей, пов'язана із статтю (*sla*), зникає після неонатального періоду, що свідчить про те, що гепгестин перш за все необхідний для передачі Fe під час накопичення первинних запасів і що пізніше його може замінювати церулоплазмін сироватки.

Fe циркулює будучи зв'язаним з Тн – глікопротеїном сироватки з молекулярною масою 80 кДа, який має дві високоафінні ділянки для зв'язування заліза. ТФ зв'язується з високоспецифічним ТФ-рецептором (TFR1), дозволяючи поглинання клітиною шляхом опосередкованого рецептором ендоцитозу. Рецептори збираються у вкритих клатрином заглибинах і сприяють інтерналізації Тн в ендоцитозні пухирці. Ендосоми окиснюються, імовірно внаслідок дії Na⁺-H⁺-АТФ-азної (*Na⁺-H⁺-ATPase*) помпи. При досягненні ендосомами рН 5.5, окиснення та зміни конформації білка спричиняють відокремлення Fe від Тн. Fe³⁺ редукується у Fe²⁺, імовірно, за допомогою ендосомальної редуктази Steap3, для подальшого транспортування з ендосоми у цитоплазму за допомогою транспортера DMT1. DMT1 локалізується для утилізації ендосомою за допомогою сигналу, що утворюється в одному з двох карбокси-закінчень, генерованого альтернативним сплайсингом. Цикл ТФ закінчується, коли ендосома повертається назад і зливається з плазматичною мембраною, повертаючи при цьому апо-ТФ у кровоносне русло, а TFR1 у плазматичну мембрану і дозволяє обом молекулам почати цикл заново.

У ссавців Fe циркулює у плазмі будучи зв'язаним з Тн – протеїном, що синтезується і секретується печінкою. Тн має дві високоафінні залізов'язуючі ділянки, специфічні для Fe (III). Процес зв'язування Fe

потребує наявності іону карбонату або бікарбонату. При нормальних умовах насичення Тн становить близько 30%. Коли залізовв'язуюча здатність Тн насичена, Fe може з'явитися у сироватці у вільній, не зв'язаній з Тн, формі (NTBI). Це Fe легко проникає у клітини, особливо у печінку і серце, шляхом полегшеної пасивної дифузії або за допомогою ще не виявленої транспортної системи, сприяючи таким чином значному руйнуванню клітин на ранніх етапах розвитку перевантаження Fe тканин. Інтерналізація комплексу Fe -Тн потребує специфічних рецепторів мембран, які наявні на поверхні клітин багатьох типів. Рецептор Тн (TfR) є димером, що складається з двох ідентичних субодиниць, з молекулярною масою 95 кДа, зв'язаних за допомогою двох дисульфідних містків. Існує два різні гени, що кодують рецептор Тн, – TFR1 і TFR2; експресія гена TFR2 дуже відрізняється від TFR1 і обмежена, головним чином, печінкою. Крім того, афінність Тн до TfR2 приблизно у 30 разів слабкіша, ніж у TfR1. Мутації гена TfR2 людини відповідають за спадковий гемохроматоз (НН) не пов'язаний з HFE, наводячи на думку, що цей рецептор може сприяти сигналізуванню між запасами Fe і дванадцятипалою кишкою. Еритроїдні попередники кісткового мозку можуть виразити експресію до 1 мільйона молекул TfR1 на своїй поверхні. Зв'язаний з рецептором, комплекс Тн–Fe інтерналізується шляхом ендцитозу. Після окиснення ендосоми, Fe вивільняється з Тн, окиснюючись до Fe (II), ймовірно за допомогою недавно ідентифікованої фериредуктази Steap3 і переміщується у цитозоль за допомогою котранспортеру Fe (II) Nramp2/DMT1 і протонів. Як було повідомлено, декілька ізоформ Nramp2/DMT1 утворювалися у результаті альтернативного сплайсингу або використання двох тканинносPECIFIC проторів. Одна ізоформа в основному експресована на апікальній поверхні дуоденальних ентероцитів і являє собою дуже специфічний шлях для набуття цими клітинами Fe (II). Інша ізоформа, наявна практично в усіх тканинах і представляє собою ендосомальний транспортер Fe. Було показано, що мутації DMT1 відповідають за гіпохромну мікроцитну анемію, як у щурів Belgrade, так і у мишей mk. Цікаво, що три випадки гомозиготних мутацій DMT1, недавно описані у людини, були представлені тяжкою неонатальною гіпохромною мікроцитарною анемією та перевантаженням Fe печінки. Узяті разом ці мутації DMT1 підкреслюють роль у еритропоезі шляху поглинання Fe, опосередкованого рецептором Тн.

Тканинні макрофаги, що мають специфічну функцію утилізації Fe, експресують дуже мало Тн рецепторів. Ці спеціалізовані клітини отримують Fe головним чином у формі Hb, за допомогою фагоцитозу старіючих еритроцитів.

Клітинне Fe понад безпосередні потреби зберігається у вигляді оксиду Fe міцно зв'язаного у центральній порожнині Фн – полімерного білка, що складається з перемінних співвідношень важких (*Heavy* – H) та легких (*Light* – L) поліпептидів. Для забезпечення дуже малої кількості вільного Fe у

клітинах, залізо регулюючі протеїни (*Iron Regulatory Proteins – IRP1 та IRP2*) контролюють постраскрипційну експресію генів, модулюючи поглинання і зберігання Fe клітинами. При умові низького рівня Fe, обидва протеїни зв'язуються, для стану «консервації», шпилькоподібними залізорегулюючими елементами (*hairpin-like iron regulatory elements – IREs*), розташованими у нетрансльованих ділянках (*untranslated regions – UTRs*) сигнальних мРНК.

Синтез ряду ключових протеїнів метаболізму Fe, що беруть участь у транспорті, зберіганні та утилізації заліза координовано контролюється на постраскрипційному рівні внутрішньоклітинним Fe. Нуклеотиди IRE, наявні у 5' не кодованій ділянці мРНК, кодують Н та L субодиниці Фн, феропортин і еритропоетичну форму синтази дельта-амінолевулнової кислоти (eALA-S). Один або більше IREs виявлені також у 3' не кодованій ділянці мРНК, що кодує білки причетні до транспорту Fe (рецептор Тн TfR1, ізоформа I Nramp2/DMT1). Існують дві різні молекулярні форми IRP – IRP1 та IRP2, які мають високу здатність до зв'язування IREs у нативному стані. Вхідження Fe у клітини спричиняє зміни конформації IRP1 шляхом придбання Fe-сірчаного кластера (4Fe-4S) або окиснення IRP2 з наступними розпадом у протеосомі. Розпізнавання IRE-мотиву молекулою IRP спричиняє репресію Фн і синтезу eALA-S, перешкоджаючи утворенню комплексу ініціювання трансляції і стабілізуючи мРНК TfR1 шляхом захисту від розщеплення ендонуклеазою. Функція IRE, виявлена у мРНК феропортину або Nramp2/DMT1, очевидно більш складна і залишається недостатньо вивченою.

Такі опосередковані Fe постраскрипційні взаємні впливи дозволяють клітинам адаптувати свою здатність до засвоєння Fe відповідно до негайних потреб у ньому. Це досягається шляхом модулювання стабільності мРНК TfR1 і трансляції заліозберігаючого білка Фн після вхідження Fe у клітину.

Патологічний стан, що називається "синдром спадкової гіперферитинемії та катаракти" (ННCS), обумовлений мутаціями IRE мРНК L-феритину. Зазначений аутосомно-домінантний синдром характеризується наявністю гіперферитинемії при відсутності інших ознак перевантаження Fe та раннім початком двобічної катаракти. Були описані декілька мутацій або часткових делецій структури IRE, що призвели до конститутивної експресії L-феритину при відсутності перевантаження Fe. Катаракта була наслідком утворення кристалів Фн в зневодненому середовищі хрусталика. Цей синдром є одним з рідкісних прикладів патофізіології трансляції, де захворювання спричинене шляхом збільшення ефективності трансляції мРНК. Він представляє диференційний діагноз гемохроматозу, класично встановлений на основі гіперферитинемії.

Класичними дослідженнями визначено ролі IRPs та IREs у регулюванні мРНК кодування TFR1 і субодиниць Фн. мРНК TFR1 містить

п'ять IRE елементів у своїй 3'-UTR. Зв'язування IRP захищає мРНК від ендонуклеолітичного розпаду. Таким чином, коли клітини збіднені на Fe, продукується більше білка TFR1, в результаті чого збільшується його надходження. Слід зауважити, що зв'язування IRPs з одиничним IREs у 5'-UTR мРНК Фн не впливає на її стабільність але скоріше перешкоджає трансляції мРНК у білок. Відповідно зменшується продукція білка Фн, коли він не потрібен для зберігання Fe. Активність IRP1 та IRP2 регулюється Fe, але за допомогою різних механізмів. IRP1 інактивується шляхом об'єднання кластерів 4Fe•4S, які перетворюють білок на фермент цитоплазми аконітазу. IRP2 інактивується шляхом залізолалежної деградації. На додаток до інтерпретації залізовмісного статусу клітин, IRP1 та IRP2 чутливі до рівня оксиду азоту, IRP1 чутливий до рівня H₂O₂, а IRP2 регулюється гіпоксією.

Декілька інших, споріднених із Fe мРНК також містять елементи IRE. Одиничний IRE представлений у 3'-UTR однією зі сплайсинг ізоформ мРНК DMT1. 5'-IREs присутній у мРНК, що кодує еритроїдну форму амінолевулінік-ацид-синтази, яка біосинтелізує гем (eALAS) і транспортер Fe феропортин. 5'-IRE у мРНК eALAS імовірно служить для координування початку біосинтезу гему з наявного Fe. Наявність IREs у DMT1 і мРНК феропортину наводять на думку, що їх експресія може контролюватись, принаймні частково, вмістом Fe у клітинах. Хоча це ще і не зрозуміло у деталях, докази активності IRE у мРНК феропортину *in vivo* виходять зі спонтанної поліциємії мутантних мишей (*spontaneous mouse mutant polycythemia – pcm*), які мають делеції геному, що інактивують IRE феропортину, що призводить до складного фенотипу з перехідною поліциємією у гетерозигот (*pcm/+*) та ЗДА у гомозигот (*pcm/pcm*).

Дані отримані на різних тваринних моделях показують, що цикл Tn має критичне значення для надходження Fe до еритроїдних клітин. На додачу, мутації людини, пов'язані з анемією, були виявлені як у гені Tf, так і DMT1. Тим не менше, дослідження на еритроїдних клітин свідчать, що у них повинні бути різні механізми для поглинання Fe, не пов'язаного з Tf (*Non-Tf-Bound Iron uptake – NTBI*). Хоча білки, що беруть участь у даному процесі в нормі, не виявлені, було описано два можливі механізми поглинання NTBI у ссавців.

Очищений ліпокалін-2 (*lipocalin 2*), також відомий як Ngal and 24p3, містить комплексоване у бактеріальних сидерофорах залізо. Поки ще не зрозуміло, чи відіграє дана форма фізіологічну роль у транспорті Fe. Тим не менше, клітини захоплюють комплекс за допомогою поки ще не встановленого, опосередкованого рецептором, процесу. На сьогодні дослідження включають залізов'язуючу активність ліпокаліну-2 у ранній розвиток нирок та у вроджений імунітет, але подальше вивчення повинно визначити, чи відіграє він загальну роль у поглинанні NTBI.

Кальцієві канали L-типу також залучені у поглинання NTBI. У ссавців експресовані чотири високогомологічні кальцієві канали L-типу (*Cav1.1-*

1.4). Бкло показано, що кальцієві канали L-типу були опосередковували надходження клітинного Fe *in vitro* і брали участь у накопиченні Fe у серці миші в умовах перевантаження Fe *in vivo*. Фармакологічні блокатори кальцієвих каналів перешкождали даній активності. Цікаво, що спонтанні *mk* мутації DMT1 мишей ефективно перетворюють транспортер Fe на ефективний кальцієвий канал, відповідно до думки, що подібні трансмембранні пори проводять Fe²⁺ and Ca²⁺. Кальцієві канали L-типу широко експресовані і, таким чином, можуть залучатися у поглинання NTBI у інших тканинах.

Продукція Hb у клітинах-попередниках еритроцитів – складний процес, що потребує ретельного координування засвоєння Fe, синтезу протопорфірину та синтезу білка глобіну. Порушення цього збалансованого процесу неухильно призводить до захворювання. Вивчення захворювань, що пов'язані з порушенням синтезу Hb, допомагають глибше зрозуміти гомеостаз Fe.

Протопорфіриновий попередник гему синтезується за допомогою серій ферментативних реакцій, що послідовно відбуваються у мітохондріях та у цитоплазмі. Мутації ферментів, залучених у біосинтез гему, призводять до цілого спектру захворювань, у основі деяких лежить порушення засвоєння Fe. Мутації першого фермента, ALAS2, призводять до сидеробластної анемії, для якої характерне накопичення не використаного Fe у мітохондріях клітин-попередників еритроцитів, імовірно у формі феритину мітохондрій. Останній фермент біосинтезу гему, ферохелатаза (*ferrochelatase*), вводить Fe у протопорфірин IX для продукції гему. Мутації цього білка призводять до еритропоетичної протопорфірії – рідкісного захворювання, що виникає внаслідок накопичення ненасиченого Fe протопорфірину. Ці пацієнти також мають сидеробласти, подібно до хворих з мутаціями ALAS2. Сидеробластна анемія може також виникнути внаслідок мутацій білків, що відіграють менш пряму роль у біосинтезі гема. Наприклад, сидеробластна анемія, пов'язана із X-хромосомою зі спіноцеребелярною атаксією, що виникає внаслідок мутацій транспортера мітохондрій ABC7, який необхідний для дозрівання кластерів сульфату заліза (Fe•S) цитозоля.

Відновлення Fe зі старіючих еритроцитів забезпечує більшість утилізованого Fe для еритроїдних попередників. Спеціалізовані макрофаги у селезінці, кістковому мозку та печінці вилучають застарілі еритроцити з кровообігу для відновлення їх Fe. На сьогодні чітко не визначені ні сигнал на застарілому еритроциті, ні рецептор макрофага, проте були описані декілька можливих кандидатів. Накопичення фосфатиділсерину в зовнішньому листку мембрани еритроцита очевидно є першочерговою подією, але потік Ca²⁺, видалення сіалової кислоти на клітинній поверхні та опсонізація еритроцитів аутоантитілами є можливими сигналами до

відновлення Fe. Рецептор поглинання старіючих еритроцитів CD36 є можливим кандидатом у якості специфічного для макрофагів.

Після проникнення еритроцита у кислу фагосому, гемоксигеназа вивільняє Fe з гему. Схоже, що Fe переміщується з фагосоми за допомогою DMT1 для зберігання клітинами або повертається у сироватку крові. Фактори, що впливають на утримання або вивільнення Fe макрофагом невідомі, але у процес можуть бути залучені внутрішньоклітинний вміст заліза, активність цитокінів та активні різновиди кисню, такі як оксид азоту. Вихід Fe з макрофагів частково, якщо не повністю, опосередкований феропортином. Церулоплазмін, сироваткова полімідьвмісна оксидаза, полегшує рух Fe з тканинних запасів до TF.

Контроль балансу Fe у цілому організмі потребує зв'язку між місцями поглинання, використання і зберігання. В останні роки виявлено гепсидин (кодований геном HAMP) – головний регулятор гомеостазу Fe. Гепсидин – циркулюючий пептид, що виробляється гепатоцитами, зв'язується з феропортином на поверхні клітини для ініціювання його інтерналізації і розпаду. Гепсидин-залежна регуляція феропортину у дуоднальних ентероцитах зменшує абсорбцію харчового Fe. У макрофагах (і, можливо, гепатоцитах), активність гепсидину зменшує вивільнення Fe клітинами. Втрата білка гепсидину призводить до серйозного перевантаження Fe у мишей і людини, підкреслюючи його центральну роль у регулюванні балансу Fe.

Відповідно до функції негативного регулятора абсорбції Fe, експресія гепсидину зменшувалась у відповідь на анемію та гіпоксію (Рис. 3) що робить Fe більш доступним для еритропоезу. Навпаки, експресія гепсидину збільшувалась у відповідь на запалення та перевантаження Fe, що генетично не обумовлене. Така відповідь зменшує наявність Fe, що пригнічує ріст патогенів і обмежує завантаження Fe. Ні фактор, що індукує гепсидин у відповідь на навантаження Fe, ні фактор, що пригнічує гепсидин у відповідь на анемію або гіпоксію, не було ідентифіковано. Проте, не ідентифікований еритроїдний супресор експресії гепсидину виснажує імовірний сенсор завантаження Fe, оскільки експресію гепсидину пригнічено при анеміях, ускладнених перевантаженням Fe, такими як, гіпотрансферинемія і таласемія. Хоча ми маємо загальні знання про стани, що регулюють експресію гепсидину, дещо відомо про молекулярні механізми регулювання гепсидину. Виявлення деяких факторів буде, імовірно, результатом дослідження гепатоцитів, у яких декілька мембранних протеїнів (HFE, TFR2 та HJV) вже були залучені у модулювання експресії гепсидину *in vivo*. Гомозиготні або складні гетерозиготні мутації в одному із трьох зазначених протеїнів призводять до генетично обумовленого гемохроматозу – загального порушення перевантаження Fe у людській популяції.

HFE – нетиповий білок I класу гістосумісності, мутований у більшості пацієнтів з гемохроматозом. Миші та люди з порушенням HFE зменшували

печінкову експресію гепсидину не зважаючи на перевантаження Fe. HFE дуже експресований у гепатоцитах, а також у клітинах Купфера. Фізіологічно значиме місце експресії HFE залишається спірним. Факт, що HFE утворює білковий комплекс з TFR, привів до привабливої гіпотези про те, що розчинний фактор такий як TF (який конкурує з HFE за зв'язування з TFR) може модулювати активність HFE і регулювати можливий шлях, сигналізуючи до промотера гепсидину (HAMP). На даний час для підтримки цієї гіпотези не вистачає прямих доказів.

Рецептор Tn2 (TFR2; гомолог TFR) мутований у малій підмножині пацієнтів з генетичним гемохроматозом. Його нормальна функція не зрозуміла. Проте, подібно до HFE, дефіцит TFR2 зменшує експресію гепсидину у мишей та людини і призводить до помірного перевантаження Fe. TFR2 надзвичайно експресований у гепатоцитах, а також у еритроцитах. У мишей або людей з недостатністю TFR2 не було виявлено жодних відхилень еритропоезу, припускаючи, що потреба TFR2 для регулювання гепсидину є властивою для гепатоцитів і не є результатом зворотного зв'язку через регуляторний шлях анемії/гіпоксії. Tn також привабливий кандидат щодо повідомлення про статус Fe для регулювання експресії гепсидину за допомогою TFR2, оскільки TF індукує експресію TFR2 у гепатоцитах.

Більшість Fe, наявного в організмі, перебуває зв'язаним з Hb і фагоцитоз старіючих еритроцитів тканинними макрофагами забезпечує ефективну його утилізацію. Кількість Fe, яка щоденно утилізується макрофагами, становить близько 20–25 мг і є достатньою для забезпечення еритропоезу. Цей механізм має місце головним чином у макрофагах селезінки і кісткового мозку і, у меншому ступені, у клітинах Купфера печінки. Біохімічні зміни мембран еритроцитів у процесі старіння (екстерналізація фосфатиділсерину, перекисне окиснення мембранних ліпопротеїнів, втрата залишків сілової кислоти та формування неоантигенів старіння) утворюють важливі сигнали макрофагам для виявлення ними еритроцитів, які повинні бути елімінованими. Після ініціальної стадії розпізнання шляхом взаємодії еритроцитів зі специфічними рецепторами, інтерналізації шляхом ендоцитозу і дозрівання фагосоми (яка може включати у себе набір ендоплазматичного ретикулуму), стає можливим розпад еритроцитів на компоненти. Під дією ферментативних комплексів, закріплених на мембрані ендоплазматичного ретикулуму, що містять НАДФ-цитохром-С-редуктазу, гем-оксигеназу-1 і білівердин-редуктазу, внутрішньоклітинний катаболізм гему виробляє CO, Fe та білірубін. Fe, вивільнене шляхом катаболізму старіючих еритроцитів, експортується назад у плазму або зберігається у макрофагах, зв'язаним з молекулою Фн. Вихід Fe з макрофагів, здається, перебуває під контролем феропортину – мембранного експортера Fe(II). Цей протеїн, також названий IREG1 або MTP1, був клонований недавно. Відповідно до

поточної моделі феропортин має дев'ять або десять трансмембранних доменів та експресований, головним чином, у макрофагах печінки і селезінки, у дуоденальних ентероцитах і плаценті. Умовна інактивація гена феропортину у мишей спричиняє ЗДА, зумовлену утриманням Fe у макрофагами і дуоденальними ентероцитами, показуючи, що феропортин імовірно єдиний експортер Fe у цих тканинах. У людини недавно були описані декілька мутацій феропортину при аутосомно-домінантній формі гемохроматозу (феропортинові захворювання). Цей розлад характеризується підвищеними рівнями Фн сироватки, як правило з нормальним насиченням Тн, відображаючи перевантаження Fe в основному на рівні макрофагів печінки (клітини Купфера). Різні мутації феропортину впливають або на здатність протеїнів транспортувати Fe або їхню здатність відповідати на системні сигнали, такі як гепсидин. Fe (II), транспортований у плазму феропортином, окиснюється церулоплазміном – мідь-залежною фероксидазою плазми, що синтезується печінкою. Потім Fe (III) зв'язується Тн. Інактивація гена церулоплазміну (Ср) у мишей спричиняє надмірне накопичення Fe у гепатоцитах і макрофагах. Цілком імовірно, що церулоплазмін також бере участь у обміні Fe між різними тканинами. У пацієнтів зі спадковою відсутністю церулоплазміна у крові поступово розвивається перевантаження Fe, часто поєднане з діабетом, дегенерацією сітківки та неврологічними симптомами.

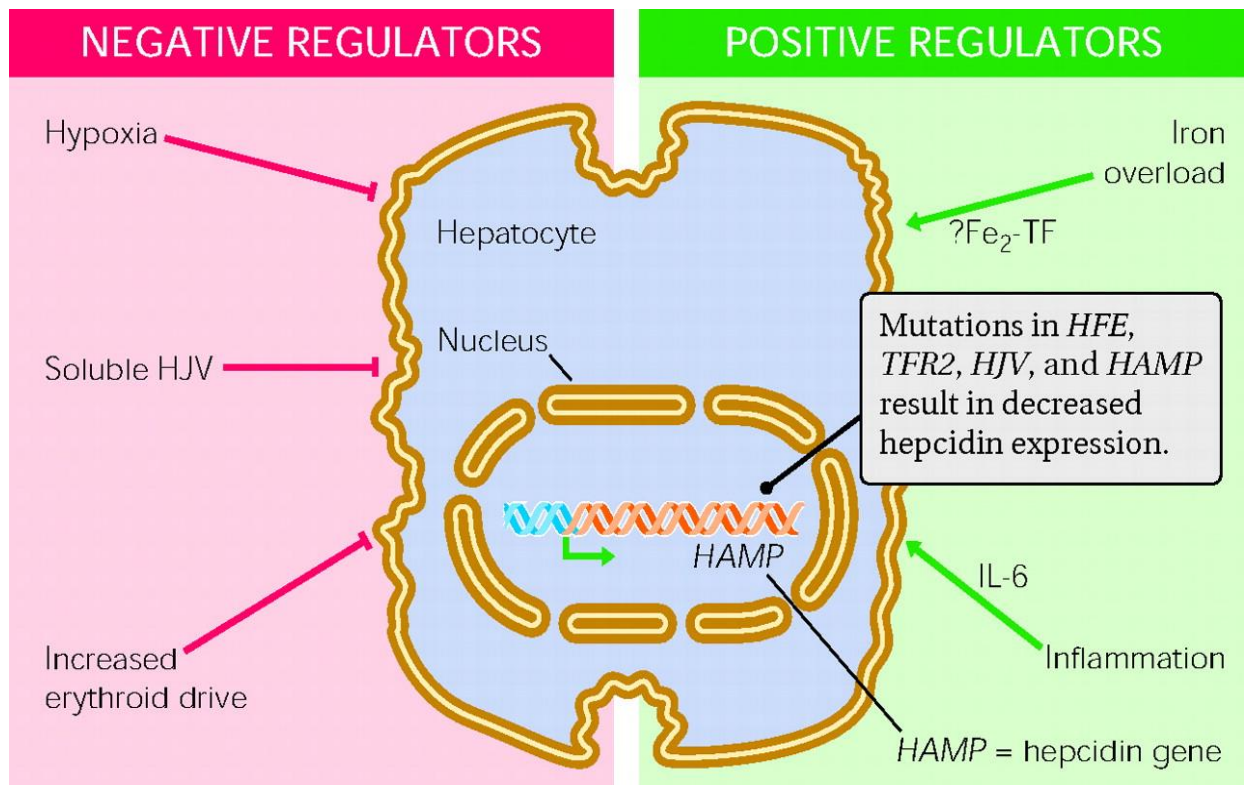


Рисунок 3. Регулювання експресії гепсидину.

Продуктування печінкою пептидного гормону гепсидину перебуває під впливом потреби заліза та запасів заліза. Анемія і гіпоксія призводять до підвищення синтезу гепсидину; запалення, цитокін запалення інтерлейкін-6 (IL-6) та підвищене накопичення заліза (імовірно за допомогою TF) призводить до підвищеного синтезу гепсидину. Молекулярні шляхи, залучені у передачу сигналів у відповідь на ці умови ще не були висвітлені. Існує припущення, що білкові продукти генів захворювання на гемохроматоз (HFE, TFR2, і HJV), діють як регулятори експресії гепсидину, оскільки мутації в кожному з них призводять до неадекватного його виробництва. Як було показано, розчинний продукт розпаду HJV (sHJV) також перешкоджає продукції гепсидину.

Гемоювелін (*HJV*) є гомологом білків, залучених у нанесення неврального малюнка. Він був недавно описаний як ген гемохроматозних захворювань. Дефіцит *HJV* у мишей та людини зменшує рівні гепсидину більше, ніж дефіцит *HFE* або *TFR2* і, відповідно, призводить до більш серйозного перевантаження Fe. *HJV* експресований у багатьох тканинах, у тому числі у печінці, серці та скелетних м'язах, і виявлений у плазмі, у розчинній формі. Останні дані свідчать, що зв'язаний з клітиною *HJV* потрібний для нормальної експресії гепсидину в гепатоцитах і що розчинний *HJV* негативно регулює експресію гепсидину в гепатоцитах. Клітинне джерело розчинного *HJV* і умови, що регулюють його продукцію,

на даний час невідомі, проте висока експресія HJV у скелетних і серцевому м'язях свідчать, що ці багаті на Fe тканини можуть повідомляти про власну потребу Fe за допомогою розчинного HJV.

Індукція гепсидину у відповідь на запалення опосередкована, щонайменше частково, інтерлейкіном-6 (*IL-6*) (рис. 3). Відношення між індукцією IL-6 експресії гепсидину та регулюванням за допомогою HFE, TFR2 і HJV залишається невизначеним. Індукція гепсидину спричиняє зниження вмісту Fe в крові за допомогою клітинного утримання Fe, – відповіді, що робить внесок у вроджений імунітет. Разом із тим, це співіснуючий шкідливий ефект. Збільшені рівні гепсидину також обмежують доступність Fe для еритропоезу, що призводить до анемії запалення, загального порушення, що спостерігається у пацієнтів із запаленням, інфекцією, недостатністю органів або свіжою травмою.

Дослідження регулювання гомеостазу Fe, зійшлися на гепсидині як на загальній молекулі-ефекторі, що модулює активність феропортину (рис. 3). Усі відомі спадкові захворювання перевантаження Fe включають мутації, що впливають безпосередньо на сам гепсидин, регулятори гепсидину (HFE, TFR2, HJV) або направлений на гепсидин феропортин.

Пацієнти з мутаціями імовірних регуляторів експресії гепсидину HFE і TFR2, в основному представлені у середині життя з підвищеним насиченням Tн, перевантаженням Fe паренхіми та пропорційно меншою кількістю Fe у тканинних макрофагах. Кожну з цих особливостей можна пояснити незначною нестачею гепсидину у таких осіб. Без гепсидину відбувається неадекватне регулювання феропортину на базолатеральній поверхні еритроцитів, сприяючи збільшеному поглинанню харчового Fe. Аналогічно, активність феропортину залишається підвищеною у макрофагах, що пояснює їх відносний дефіцит Fe (рис. 4).

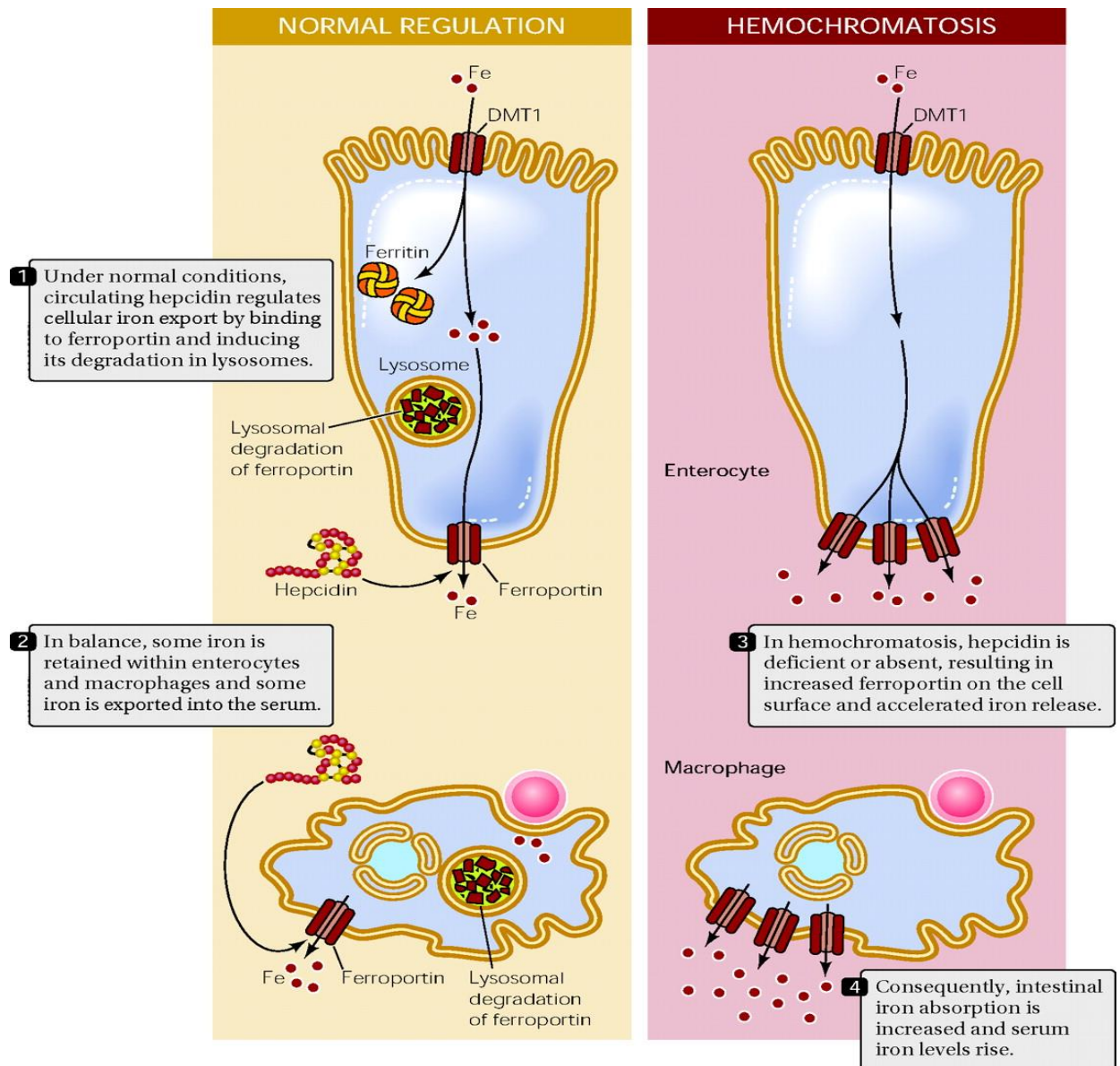


Рисунок 4. Гепсидин-феропортинова вісь.

При гемохроматозі гепсидину недостатньо або він відсутній, що призводить до збільшення феропортину на поверхні клітин та прискорення вивільнення заліза. Тому абсорбція заліза кишечником зростає і підвищується рівень заліза сироватки.

Пацієнти мутаціями гепсидину і HJV, у другому або третьому десятилітті життя мають показники з підвищеним насиченням Tn та важким перевантаженням Fe. У клінічній картині переважають кардіоміопатія та ендокринопатії. При відсутності лікування, пов'язане з перевантаженням Fe ураження органа є летальним для таких осіб у четвертому десятилітті життя. Рівні гепсидину таких хворих нижчі, ніж у пацієнтів з HFE або гемохроматозом, пов'язаним з TFR2, що співпадає з прискореним перевантаженням Fe у цих осіб.

Мутації феропортину призводять до будь-якого з описаних захворювань перевантаження Fe, кожне з яких успадковується за аутосомно-домінантним типом. Подібно до інших форм гемохроматозу, пацієнти мають перевантаження Fe паренхіми та підвищене насичення Tn. Такі пацієнти мають мутований феропортин, експресований на поверхні клітини і здатний вивільняти Fe, але він є резистентний до регулювання гепсидином. Навпаки, інші мутації феропортину спричиняють міслокалізацію і/або втрату функції переносника. Ці пацієнти мають мале або не мають перевантаження Fe паренхіми і низькі, відносно нормального, рівні Fe сироватки, але тканинні макрофаги при цьому завантажені Fe.

Таким чином, нині, коли виявлено більшість ключових білків, залучених у гомеостаз Fe, майбутні дослідження повинні спрямовуватись на встановлення їх молекулярних функцій. До сьогодні було здійснено декілька досліджень структури DMT1, феропортину або HCP1, але і досі ще не відомо, яким чином вони здійснюють трансмембранний транспорт Fe. Хоча впливи, що модулюють експресію гепсидину добре описані як явище, ще не зрозуміло яким чином фізіологічні сигнали перетворюються для регулювання продукції гепсидину. До цього часу не ідентифіковано потужний еритроїдний супресор синтезу гепсидину. Поки ще не повідомлено про детальну молекулярну активність протеїнів захворювання на гемохроматоз (HFE, TFR2 і HJV). Безсумнівно, наступне десятиліття повинно привести до більш повного розуміння метаболізму Fe та, імовірно, повідомити про інші дослідження цілого організму.

1.9. Транспортування заліза

Tn виконує функцію білка-носія Fe у плазмі крові. Це глікопротеїд із електрофоретичними властивостями β -глобуліна, який здатний зв'язувати 2 атоми Fe в фері-формі. Tn здійснює доставку Fe до всіх клітин, насамперед, до кісткового мозку, де в мітохондріях еритроїдних клітин здійснюється синтез гема, а в мієлоїдних, окрім того, синтезуються значні кількості лактоферину. Тобто, Tn є білком, основною функцією якого є зв'язування Fe і його транспорт до місць депонування або утилізації для забезпечення потреб організму.

Tn є глікопротеїдом з молекулярною масою 90 кД і є двохдоменною молекулою, яка містить двохланцюгову гліканову частину. Молекула Tn має два металозв'язувачі центри (сайти) і здатна, окрім Fe, зв'язувати іони інших металів - цинку, кобальту, галію, алюмінію, тощо. Ця здатність Tn останнім часом використовується для транспорту радіонуклідів в клітини пухлин. Відстань між металозв'язуючими центрами в молекулі Tn людини складає близько $3,55 \pm 0,45$ нм. Здатність зв'язувати Fe у Tn проявляється у присутності аніонів. Встановлено, що зниження активності зв'язувати Fe відбувається при окисненні тирозинових залишків у молекулі Tn. Дільниці

зв'язування металу в молекулі Тн розміщені приблизно на 1,7 нм нижче зовнішньої поверхні молекули. Спорідненість до Fe^{3+} у Тн значно вища, а ніж до Fe^{2+} . Перш ніж включиться Fe до складу Тн, за участю останнього відбувається його окислення. Спочатку Тн зв'язує аніон, як правило, це HCO_3^- - потім відбувається абсорбція Fe^{2+} і його окислення в присутності молекулярного кисню, і, як наслідок, утворюється комплекс Fe^{3+} - ТФ - CO_3^- . Послідовність зв'язування Fe може бути і дещо іншою: Fe^{2+} - аніон і потім Fe^{3+} -Тн. В нормі у організмі Тн представлений однією ізоформою. Для передавання Fe акцепторним клітинам Тн зв'язується зі своїм рецептором CD71 на поверхні клітини, а потім здійснюється ендоцитоз молекули Тн і рецептора. Комплекси Тн-CD71 збираються і накопичуються в рециркулюючих везикулах. Ця властивість Тн і його рецептора використовується останнім часом для цілеспрямованого транспорту лікарських засобів в клітини. Залежно від насичення Fe, виділяють такі форми Тн: апо-Тн, Тн-(Fe) та Тн-(Fe)₂. У стані фізіологічної рівноваги у здорової людини в плазмі крові міститься 39,2% - апо-Тн, 11,2% - С-кінцевого Тн-(Fe), 22,9% - N-кінцевого Тн (Fe) та 26,7% - Тн-(Fe)₂.

Вивільнення Fe із Тн потребує присутності аніонів, які зв'язуються із спеціальними аніонзв'язуючими ділянками молекули Тн. Відбувається протонування аніону, що і ініціює вивільнення Fe з молекули Тн. Відомо, що С - сайт на С - кінці молекули Тн втрачає Fe повільніше, а ніж N - сайт на N- кінці. Аніони, які беруть участь в процесі вивільнення Fe із молекули Тн представлені, в основному, HCO_3^- та $H_2PO_4^-$. На сьогодні відомо, що механізми взаємодії Тн з CD71 та комплексу ТФ-CD71 з клітиною є дуже складними, як і процеси взаємодії Тн з різними внутрішньо клітинними структурами.

Синтез Тн здійснюють всі клітини, але в найбільшій кількості його синтезують гепатоцити, ентероцити та клітини кісткового мозку, в певних кількостях - нейрони і олігодендроґлія, лімфоцити. Регулювання синтезу Тн у лімфоцитах людини здійснюється гама-інтерфероном, інтерлейкінами - 1, - 2, - 6 та фактором некрозу пухлин. Гени, що відповідають за експресію CD71, мають також унікальні механізми регуляції. В процесі гемопоезу ці гени відіграють суттєву роль в експресії антигенів, пов'язаних з клітинною проліферацією. Тому CD71 можуть виступати як мішені при терапії різних лімфопроліферативних захворювань. Імунологічно виділяють три групи ТФ за антигенною структурою (А, В, С) та 6 підгруп (а1, в1, в2, в3, в4, с). Різновидності молекул Тн формують білкову антигенну систему сироватки крові - систему Тн.

Властивість Тн зв'язуватись не тільки із Fe, а й з іншими металами, дозволяє все ширше його використовувати для прицільної терапії певних процесів. Так, галій має імуносупресорні властивості і пригнічує макрофагальні функції, а введений в макрофаги в комплексі з Тн також впливає на їх імунні функції, що дозволяє розробляти нові підходи до

лікування захворювань сполучної тканини. Галієві комплекси з Тн виявились ефективними у лікуванні хворих дрібноклітинною карциномою легень, сечового міхура, лімфомами. Модуляція трансферина Al^{3+} , дозволяє отримувати комплекси, що ефективні при лікуванні пухлин із остеобластоподібних клітин. Створення нових сполук - комплексів з Тн є перспективним в лікуванні онкозахворювань.

У хворих на хронічний алкоголізм виявляють незвичні варіанти будови Тн, вони або не мають гліканового ланцюжка, або ж він знаходиться в дефектному стані. Тн хворих на алкоголізм містить у своєму складі менше сіалових кислот - 23,7 нмоль/мг проти 30,4 нмоль/мг у здорових. У частини хворих на алкоголізм Тн частково представлений асіало - Тн. Названі дефектні форми Тн є маркерами алкоголізму і хронічної алкогольної залежності. Їх наявність пояснюють порушенням синтетичної функції печінки при алкоголізмі.

Біологічна функція Тн полягає не тільки у зв'язуванні і транспортуванні Fe, а і посиленому накопиченні його у разі надлишку останнього. Перенавантаження Fe є токсичним для організму. Гігієністи на сьогодні розглядають Fe як малотоксичну хімічну сполуку, що має слабкофіброгенну та слабкопоздражняючу дію. Fe і його оксиди відносять до III та IV класів небезпеки за гігієнічною класифікацією. Довгий час в медичній літературі проблемі Fe приділяли увагу, в основному, в зв'язку з його дефіцитом. Як свідчить аналіз літератури останніх років, значно зростає інтерес до метаболізму цього металу і чинників які його супроводжують, в умовах надмірного накопичення і хвороб, пов'язаних з перевантаженням Fe. Виходячи із основної біологічної дії Тн, йому належить не остання роль в патогенезі цих порушень. Є очевидним, що при різного роду імунних процесах і інфекціях для забезпечення функціонування систем клітинного і гуморального імунітету потрібна певна кількість Fe, насамперед, в системі фагоцитуючих макрофагів. Враховуючи, що Тн є переносником Fe, його слід розглядати як один із факторів неспецифічної резистентності організму.

Тн є ростовим фактором. Без нього не відбувається ріст більшості клітинних культур *in vitro*. Тн виявився селективним ростовим фактором таких пухлин як рак простати і дрібноклітинний рак легень.

Генний локус системи Тн розміщений на 3-й хромосомі. На сьогодні дентифікована структура гена рецептора Тн.

Співвідношення показника вмісту Fe у сироватці та ЗЗС крові характеризує насичення Тн Fe (норма 16-50%). При ЗДА даний показник зменшується. Вміст Тн у сироватці крові здорових осіб складає 2-4 г/л, або 23-45 мкмоль/л, показник збільшується при ЗДА.

Таким чином, Тн відіграє суттєву роль у регуляції метаболічних процесів організму в цілому. Крім залізовз'язуючої і транспортної функції доведена його роль у імунних реакціях, процесах клітинної проліферації,

протипухлинному імунітеті, а розробка кон'югатів Тн є перспективним напрямком хіміотерапії пухлин та модуляції процесів медикаментозної резистентності.

1.10. Депонування заліза

Депонування Fe здійснюється білками Фн і гемосидерином. Існує ціле сімейство тканинспецифічних Фн. Феритинова форма зберігання Fe забезпечує його депонування, реутилізацію, а також в незначній мірі - циркуляцію. Із феритинової форми Fe здатне активно мобілізуватись. В найбільших кількостях Фн міститься у макрофагах кісткового мозку, селезінки, печінки і сидеробластах. За наростаючого ДЗ кількість гранул феритина зменшується, аж до повного їх зникнення. Із Фн Fe здатне дуже швидко мобілізуватись для потреб організму. У разі надлишку Fe у організмі Фн перетворюється у гемосидерин. Гемосидерин є малорозчинним комплексом кристалів Fe, який не вкритий білковим шаром, містить відносно небагато залишків денатурованого Фн, а також ліпідів. Гемосидерин виявляють в макрофагах і інших клітинах. Мобілізація Fe із гемосидерину відбувається повільно.

Рівень Фн у сироватці розглядають як показник запасів Fe в організмі. Фн є білком четвертичної структури, молекула якого складається із сферичної частини - апоферитину і центральної порожнини, що містить Fe. Апоферитин є симетричним сферичним білком, що утворений 24 субодиницями які оточують центральну порожнину. Зовнішній діаметр молекули апоферитину має розмір 130 Å, а внутрішній - 80 Å. Особливістю четвертинної будови апоферитину є наявність в структурі шести пор - отворів діаметром 10 Å через які можуть вільно проходити дрібні молекули. Fe, що потрапляє всередину молекули апоферитину є двовалентним (Fe²⁺) і спочатку зв'язується із карбоксильними групами залишків глютамінової кислоти в дільницях між субодиницями апоферитину, потім окислюється до трьох валентного (Fe³⁺), яке і залишається зв'язаним із білком. Fe²⁺, що потрапляє в середину молекули апоферитину, існує у вигляді гексагонального кристалу феригідрату (5Fe₂O₃·9H₂O). Для приєднання Fe до білка і перетворення його в Fe³⁺ необхідний молекулярний кисень. Фн у цій реакції відіграє роль оксидази і переносить електрон із відновленого заліза Fe²⁺ на кисень, утворюючи окислене залізо Fe³⁺. Спочатку накопичення Fe в середині молекули апоферитину відбувається шляхом приєднання Fe до вже утвореного кристалу Fe. По мірі росту кристалу швидкість включення до нього додаткових молекул Fe зменшується. В стані фізіологічної рівноваги вміст Fe в молекулі Фн складає понад дві тисячі атомів, що становить тільки половину її потенційної ємності. Інгібують включення Fe до Фн коливання рН, температури, іонної сили та наявність іонів цинку

(Zn²⁺). Останній діє шляхом конкуренції за ділянки зв'язування двовалентних металів на внутрішній поверхні білкової оболонки. Білкова оболонка Фн - апоферитин - як уже вказувалось, складається із 24 субодиниць, які бувають двох видів. Субодиниці мають неоднакову молекулярну масу, розчинність, різні антигенні, імунологічні та ізоелектричні характеристики. У різних співвідношеннях субодиниці можуть бути присутні в одній молекулі Фн. Синтез Н- та L-субодиниць генетично детермінований і регулюється різними генами. Різні кількісні сполучення Н- та L-субодиниць утворюють велику гетерогенність ізоферментів, тому кожний орган містить специфічний тільки для нього ізофермент із певним співвідношенням Н- та L-субодиниць. Серце, плацента, злоскісні пухлини, фетальні тканини містять ізоферменти, в структурі яких переважають Н-субодиниці. Фн печінки і селезінки, навпаки, має переважно L-субодиниці. Амінокислотний аналіз субодиниць показав значну спільність їх складу, але встановлено, що L-субодиниця містить більше лейцину, фенілаланіну та аргініну. Органоспецифічність молекулярної структури Фн, забезпечує виконання ними специфічних функцій. Основною функцією Фн вважають зв'язування і накопичення (депонування) Fe в фізіологічно доступній, нетоксичній для організму формі. Ця функція Фн є добре вивченою. Вона забезпечує, в разі потреби, мобілізацію Fe для синтезу Hb, інших геммістких і негемових Fe містких сполук. Основну заліздепонує функцію в організмі виконує Фн печінки. Фн слизової оболонки тонкого кишечника відповідає за перенесення Fe, що всмокталось в ентероцити, до Тн плазми. Фн системи фагоцитуючих макрофагів абсорбує Fe, що вивільняється після деструкції еритроцитів і залізомістких сполук, для процесів його реутилізації. Плацентарний Фн здійснює абсорбцію і перенесення Fe з материнського Тн до фетального. Слід особливо підкреслити, що передавання Fe від вагітної жінки плоду відбувається проти градієнта концентрації. Трансплацентарний транспорт Fe є активним процесом і відбувається тільки в одному напрямку - від матері до плода. Це призводить до того, що уже після 37 тижня гестації рівень сироваткового Fe і Фн у плода вищий, ніж у матері.

Фн еритроїдних клітин-попередниць забезпечує адекватне поступання Fe для потреб гемопоезу, а Фн селезінки виконує депонує роль і забезпечує віддачу Fe Тн плазми.

Синтезується Фн клітинами печінки, селезінки, кісткового мозку, тонкого кишечника, підшлункової залози, нирок, легень, щитоподібної залози, плаценти а також лейкоцитами. Синтезований в різних органах Фн використовується ними для забезпечення функцій, однак, в невеликих кількостях він поступає в плазму крові. В клінічній практиці показник вмісту Фн широко використовують для оцінки депонування Fe. Вміст Фн у сироватці здорових людей є наступним: у чоловіків – 15 – 200 нг/мл, жінок –

12 – 150 нг/мл, немовлят – 25 – 250 нг/мл, у дітей віком 1 міс. – 200-600 нг/мл, 2-5 міс. – 50-200 нг/мл, 6 міс. – 16 років – 12 - 140 нг/мл.

Загальновідомо, що зменшення рівня Фн в сироватці крові є ранньою ознакою ЛДЗ. У комплексі із змінами інших параметрів Fe він може свідчити за наявність ЗДА. Різке зростання концентрації Фн в сироватці крові може бути ознакою гемохроматозу чи посттрансфузійного гемосидерозу. Останнім часом рекомендують обов'язково визначати базисний рівень Фн перед призначенням лікування ЗС, і слідкувати за його динамікою в процесі лікування. Відновлення рівня Фн в сироватці свідчить про насичення депо Fe і є сигналом для переходу від терапевтичних до підтримуючих доз заліза або проведення профілактичного лікування. Цей захід запобігає появі синдрому перенавантаження Fe. Нормальний рівень Фн в сироватці крові за наявності сидеропенічного і анемічного синдромів може свідчити про порушення процесів утилізації Fe в еритроїдних клітинах-попередницях.

Рівень Фн в сироватці крові є важливим показником для оцінки метаболізму Fe в організмі донорів. При нерегламентованій участі у донорстві може виникати ЛДЗ і формуватись анемічний синдром. Тому у разі допуску до донорства слід орієнтуватись не стільки на показники Hb і еритроцитів, скільки на рівень Фн.

Останнім часом виявлені інші фізіологічні функції Фн, які безпосередньо не пов'язані з обміном Fe. Фн може здійснювати цитотоксичний ефект по відношенню до ряду клітин, насамперед, мієлоїдних попередниць гранулоцитів, моноцитів. Встановлено, що процеси мієлосупресії скорельовані з активізацією синтезу N-субодиниць на рівні геному. N-Фн здатний здійснювати блокування проліферації, як мієлоїдних так і лімфоїдних клітин. Існує думка, що цей процес може мати захисне значення для запобігання злякисного росту. Механізм пригнічення Фн проліферації клітин пов'язують з його ферооксидазними властивостями. Процес окислення Fe з Fe^{2+} до Fe^{3+} супроводжується перенесенням електрона на молекулярний кисень, утворенням різних радикалів кисню, які є цитотоксичними агентами. Інгібування проліферації відбувається на рівні S-фази клітинного циклу. Цікаво, що Фн супресує нормальні мієлоїдні клітини-попередниці і не супресує клітини-попередниці хворих на лейкози. L-субодиниці Фн не мають ферооксидазних і мієлосупресорних властивостей. Їм приписують функції стабілізаторів структури Фн.

In vitro N-ізоформа Фн інгібує T-розеткоутворення, міграцію і бласттрансформацію лімфоцитів, стимульовану фітогемаглютиніном. Існує думка, що всі перераховані ефекти реалізуються через поверхневі специфічні рецептори цитолемі лімфоцитів, спрямовані на взаємодію з Фн.

Рівень Фн значно зростає при гострих запальних процесах, а також в період після інфікування ВІЛ. Таким чином, Фн можна розглядати, як

гострофазний протеїн, що має виразні цитотоксичні і цитотропні властивості.

Є дані і відносно цитопротекторних властивостей Фн. Фн в силу своїх унікальних біохімічних властивостей залучається до широкого спектру метаболічних процесів. Він пов'язаний взаємодією із фактором некрозу пухлин, речовиною, яка виділяється клітинами в результаті дії вірусів, інтерлейкінів, іонізуючого випромінювання тощо. Відомо, що фактор некрозу пухлин запускає синтез Н-субодиноць Фн в клітинах, що може розцінюватись як компенсаторно-приспосовна реакція для погашення окислювального стресу.

Рівень Фн в сироватці крові збільшується при наявності різного типу пухлин в організмі: раку яєчників, простати, підшлункової залози, легень, прямої кишки, гепатоцелюлярній карциномі тощо. Є дані, що рівень Фн зростає при лімфогранулематозі, лімфомах, гострих лейкозах, хронічному мієлолейкозі, мієломній хворобі. Перевищення рівня Фн в сироватці крові понад норму при цих захворюваннях сягає навіть в 5-7 разів. Концентрація Фн підвищується і при різних захворюваннях печінки (гепатити, цироз тощо), які супроводжуються деструкцією гепатоцитів. При цьому Фн безпосередньо вивільняється із клітин печінки, яка є його депо. Отже, підвищення вмісту Фн в сироватці крові може бути як онкомаркером, так і ознакою захворювання печінки.

Таким чином, визначення рівня Фн у сироватці крові має важливе діагностичне і диференційно-діагностичне значення і може використовуватись як критерій адекватності лікування у разі виникнення ЗС.

1.11. Гепсидин як регулятор гомеостазу заліза

Fe є необхідним елементом для всіх живих організмів, оскільки входить до складу функціональних груп білків, що транспортують кисень і ферментів, що каталізують реакції генерації енергії та метаболічних процесів. У той же час надлишок вільного Fe призводить до локального пошкодження тканин за рхунок посилення активності утворення вільних радикалів, а також активації бактерій, що використовують Fe хазяїна. Тому безпечний діапазон вмісту Fe в організмі достатньо вузький і суворо контролюється для того, щоб уникнути як ДЗ, так і його перевантаження. Основне Fe, що необхідне організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1), а регулюється декількома протеїнами, до числа яких належать білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізовв'язуючі елементи (IRE) та залізовв'язуючий протеїн (IRP).

В процесі регуляції гомеостазу Fe бере участь ряд білків, які контролюють його всмоктування з їжі у тонкому кишечнику та рециркуляцію з макрофагів. Всмоктування Fe, як описано вище, відбувається у клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах. Білки, що відповідають за метаболізм Fe, експресуються відповідно до потреби у всьому організмі. При падінні кількості Fe у тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію за допомогою системи регуляторів до насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція Fe знижується. На різних етапах цього процесу беруть участь DMT-1, IRE і IRP, від взаємодії яких залежить експресія рецептору Tn (ТфР) у дуоденальній крипті і, відповідно, всмоктування Fe. У свою чергу, транспортування Fe у тканини здійснюють HFE і ферропортин. При цьому HFE регулює процеси трансферу, зв'язуючи ТфР з високим ступенем афінності, а за допомогою ферропортину відбувається безпосередній транспорт Fe через мембрану в плазму.

У плазмі функцію транспортування Fe, як уже вказувалося вище, виконує головний залізотранспортний білок –Тн, а накопичуються запаси Fe у Фн. Крім того, у метаболізмі Fe бере участь лактоферин – залізовв'язуючий білок нейтрофілів та епітеліальних секретів. Потреба організму у Fe для гемопоезу, харчовий фактор і насичення Fe тканин – основні регулятори виходу Fe з макрофагів та його абсорбції у кишечнику.

Таким чином, абсорбція Fe, його рециркуляція, збереження і утилізація взаємопов'язані, хоча і дистанційно віддалені процеси. Тому природно виникало припущення щодо існування гуморального регулятора, що впливає на зазначені процеси. Як встановлено впродовж останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму Fe виконує гепсидин.

Гепсидин є 25-амінокислотним пептидом, багатим на цистеїн, з 4 дисульфідними містками, який синтезується в печінці. Гепсидин у людини утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Уперше гепсидин був виділений із сечі і описаний С. Н. Park і співавт. (2001). У подальшому пептид гепсидину виділили також із плазми. Пропептид гепсидину кодується мРНК, що генерується з 3-го екзону USF 2 гену, який розташований на хромосомі 19. Н. N. Hunter і співав. (2002) встановили структуру молекули гепсидину. Цей пептид за формою нагадує "шпильку", у якої два кінцеві фрагменти зв'язані дисульфідними містками у конфігурації, подібній до драбини. Незвичайною рисою молекули гепсидину є наявність дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами неподалік від повороту "шпильки", що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації і може мати високу реактивність. Перш за все гепсидин має яскраво виражені антибактеріальні властивості. Подібно до інших антибактеріальних пептидів, гепсидин здатний розривати бактеріальну

мембрану, що досягається за рахунок його структури – просторового розділення бокових ланцюгів: гідрофільних (позитивно заряджених) та гідрофобних (заряджених негативно). Разом із тим, на відміну від інших антибактеріальних білків, гепсидини різних ссавців мають вражаюче подібні за ідентичністю амінокислотні послідовності. Постійність молекули гепсидину навела дослідників на думку, що даний пептид призначений також для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами. Було відмічено, що рівень гепсидину в сечі при розвитку системної інфекції підвищується у 100 і більше разів. Це лягло в основу припущення про те, що гепсидин є медіатором уродженого імунітету. Проте, як було з'ясовано впродовж останніх років, роль гепсидину в організмі є значно багатогранішою, ніж антибактеріальний захист. Зв'язок між гепсидином і метаболізмом Fe було уперше показано С. Pigeon і співавт. (2001), які довели, що надлишок Fe індукує синтез гепсидину гепатоцитами. Даними дослідженнями було показано, що мРНК протопептиду гепсидину експресується не тільки під впливом багатої на Fe дієти, але також і під впливом ліпополісахаридів (ЛПС).

Сучасні генноінженерні технології з використанням трансгенних ліній мишей дали можливість показати, що гепсидин є негативним регулятором захвату заліза у тонкому кишечнику і виходу його з макрофагів, оскільки у ліній мишей з відсутнім геном *USF2*, тобто при дефіциті гепсидину, спостерігається стан, що є характерним для гемохроматозу. У подальших роботах Fleming R. F. і Sly W. S. (2001) висловили припущення, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції і запалення може брати участь у патогенезі анемії при хронічних і запальних захворюваннях. Подальші дослідження, проведені на лініях трансгенних мишей із збільшеною продукцією гену *USF2* показали, що суперекспресія гепсидину призводить до гострого дефіциту заліза. Загибель трансгенних мишей невдовзі після народження внаслідок анемії свідчила про те, що гепсидин також є негативним регулятором транспорту Fe на плацентарному рівні у плодів. Миші з частковим блокуванням гену гепсидину виживали, хоча і страждали від ДЗ, який не міг бути повністю поповненим парентеральним уведенням Fe. Тому автори прийшли до висновку, що гепсидин володіє блокуючим ефектом на транспорт Fe у цілому організмі, включаючи клітини внутрішнього епітелію, макрофаги, плаценту та інші типи клітин.

Роботами Weinstein D. A. і співавт. (2002), Nicolas G. I співавт. (2002), Nemeth E. I співавт. (2004) доведено головуючий вплив гепсидину у патогенезі ДЗ при хронічних і запальних захворюваннях. Ці дослідження проводили як у модельних експериментах на трансгенних лініях мишей, так і на добровольцях з інфекційними захворюваннями і запаленням. Nemeth E. і співавт. (2004, 2005) дослідили рівні гепсидину і ряду цитокінів у добровольців при запаленні, спричиненому уведенням ЛПС. З'ясувалося, що через 3 години після уведення ЛПС, відбувалося збільшення рівня

прозапального цитокіну – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), а вже через 6 годин визначався цикл експресії гепсидину і зниження рівня заліза у сироватці. Зміна концентрації інших цитокінів була нетривалою і швидко поверталась до норми, при цьому одночасно різко підвищувались рівні інтерферону (ІФН), фактору некрозу пухлини (ФНП α) та ІЛ-1 β . Було показано, що експресія мРНК гепсидину при бактеріальній інфекції може підвищуватись у декілька тисяч разів, а рівень гепсидину у сечі – у сотні разів. Під час зазначених експериментів одночасно з підвищеною експресією гепсидину збільшувався рівень сироваткового Фн та ІЛ-6. Імовірно, бактерії і патогенспецифічні молекули, такі як ЛПС, діють на макрофаги, включаючи печінкові клітини Купфера, і викликають збільшену продукцію ІЛ-6, який, у свою чергу, ініціює синтез гепсидину гепатоцитами за допомогою індукції його мРНК. Аналогічна ситуація спостерігається при пухлинах: підвищуються рівні гепсидину, Фн та ІЛ-6, розвивається анемія. Це ще раз підтверджує думку про те, що збільшення продукції гепсидину при запаленні і здатність трансгенного або тумор-модифікованого гепсидину пригнічувати еритропоез шляхом виснаження запасів Fe пов'язані з ключовою роллю гепсидину у метаболізмі Fe.

Зворотна ситуація виникає при анемічних і гіпоксичних станах. У цих умовах спостерігається зменшення експресії гену гепсидину, що призводить до збільшення захоплення Fe як з макрофагів, так і з кишечника. При гіпоксії відбувається збільшення рівня фактору індукованого гіпоксією (HIF-1 α), який синтезується у нирках і контролює експресію гену ЕПО, беручи таким чином участь у метаболізмі Fe. Очевидно, що безпосередньої взаємодії між гепсидином і HIF-1 α відбуватися не може, проте простежується опосередкований вплив цих гормонів на метаболізм Fe. Паралельно відбувається збільшення рівня ЕПО та еритропоетичної активності, що призводить до швидкої мобілізації Fe з ретикулоендотеліальних клітин та використання його для синтезу Hb. Пригнічення синтезу гепсидину має місце, як при ДЗ, наприклад, у трансгенних мишей ліній *sla* і *mk* з генетично обумовленим обмеженим всмоктуванням Fe у тонкому кишечнику, так і при гемолітичних анеміях, спричинених уведенням фенілгідрозину. За даними Nemeth E. і співавт. (2005), супресивний ефект гемолітичної анемії на синтез гепсидину спостерігали навіть при перевантаженні організму Fe, і тим самим підтверджували, що потреба еритропоезу у Fe є більш істотним стимулом, ніж надлишок Fe, який би повинен був викликати індукцію гепсидину. Дана ієрархія ефектів пояснює, чому при гемолітичних анеміях розвивається гемосидероз. Оскільки у подібних випадках зменшення синтезу гепсидину призводить до перевантаження організму Fe очевидно, що тільки хелаторна терапія може запобігати наростаючому надлишку Fe. Імовірно, що у майбутньому, зазначену роль візьмуть на себе антагоністи гепсидину, які зможуть регулювати всмоктування Fe. При спадковому гемохроматозі,

спричиненому мутаціями у гені білку HFE, спостерігається помірне зниження продукції гепсидину. Проте виявлено декілька сімей з мутаціями безпосередньо у гені гепсидину, коли спостерігається різкий дефіцит гепсидину. Для цього виду спадкового гемохроматозу властивий надзвичайно ранній прояв захворювання з у край важким перебігом і можливою загибеллю хворих віком до 30 років.

На підставі проведених робіт Nemeth E. і співавт. (2005) запропонували схему взаємозв'язку між різними компонентами, що впливають на метаболізм Fe. Відповідно до висловленого ними припущення, IL-1 стимулює синтез ЛФ, який зв'язує Fe з більшою афінністю, ніж Tn. Fe, зв'язане з ЛФ, захоплюється макрофагами і зберігається у вигляді Фн, ускладнюючи таким чином сполучення Fe з еритроїдними клітинами. Надалі підвищується рівень IL-6, який впливає на експресію гепсидину, що супроводжується зменшенням абсорбції Fe у кишечнику і збільшенням секвестрування його у макрофагах. Цей процес викликає ДЗ, що призводить до зменшення проліферації мікроорганізмів. Але з іншого боку, ДЗ призводить до пошкодження системи імунного захисту, змінюючи і пошкоджуючи функціональну активність лімфоцитів, нейтрофілів і макрофагів. Надлишок Fe також негативно впливає на зазначені клітини. Враховуючи взаємодії між IL-6 та гепсидином, очевидно, можна представити наступну схему: концентрація IL-6, як основного прозапального агенту, різко збільшується при запаленні, що призводить до індукції гепсидину гепатоцитами, а гепсидин блокує вихід Fe з макрофагів і абсорбцію його у кишечнику, що призводить до гіпоферемії і у подальшому – до анемії.

Як уже було зазначено, абсорбція Fe, як з тонкого кишечника, так і з макрофагів є складним багатоступінчастим процесом у якому бере участь цілий каскад білків. Для того, щоб відповісти на питання про те, яким чином гепсидин регулює транспорт Fe, Frazer D. M. і співавт. (2002) вивчали показники різних компонентів абсорбційного шляху і рівень гепсидину на експериментальній моделі ЗС і при запаленні, спричиненому уведенням повного ад'юванту Фрейнда. При ДЗ відбувалось зменшення мРНК гепсидину і, відповідно, підвищувались значення дуоденального цитохрому В (DcytB), DMT-1 і феропортину, а рівень гепсидину не змінювався. При уведенні ад'юванту Фрейнда, мРНК гепсидину максимально збільшувалась через 8 год, а синтез DcytB і DMT-1 зменшувався через 16 год; при цьому значення феропортину і гепсидину істотно не змінювались. Однак у регулюванні взаємодії між гепсидином і DMT-1 залишається ще достатньо багато питань. Наприклад, показано, що час пригнічення мРНК гепсидину змінюється із збільшенням експресії мРНК дуоденального транспортера і залежить від диференціації клітин крипти у епітеліальні клітини, але немає ясності з приводу того, у який момент відбувається збільшення абсорбції заліза через епітелій кишечника. У свою чергу, не зважаючи на очевидність

факту, що продукція гепсидину регулюється рівнем Fe, до цих пір немає розуміння природи даного сигналу. Установлено, що мРНК гепсидину не містить регуляторних механізмів, що розпізнають Fe, але може регулюватись транскрипційним фактором, на який впливає надлишок Fe.

Таким чином, гепсидин можна вважати одним із ключових залізорегуляторних гормонів, медіатором анемії при хронічних та запальних захворюваннях і зв'язуючою ланкою між станом природного імунітету та метаболізму Fe. Якщо дане положення вірне, то у майбутньому можливе застосування гепсидину і його антагоністів у якості засобів терапії при гемохроматозі та при анемії запалення, резистентної до дії ЕПО.

Для визначення гепсидину наразі в основному застосовують два методи: вимірювання концентрації мРНК гепсидину або визначення рівня гепсидину у сечі (у перерахунку на креатинін). Обидва методи трудомісні і достатньо вартісні. Враховуючи фундаментальне значення визначення гепсидину для проведення диференціальної діагностики анемії, Левіною А. А. та співавт. (2005), розроблено відносно простий і недорогий метод з використанням імунохімічного аналізу. Суть методу полягає у використанні антитіл проти С-термінального пептиду прогепсидину – 48-амінокислотного попередника гепсидину, який знаходиться в плазмі крові і має усі антигенні властивості гепсидину. Встановлено, що рівень гепсидину у практично здорових людей, як дорослих, так і дітей, коливається у межах 60–80 пг/мл, складаючи у середньому $60,0 \pm 8,5$ пг/мл. У хворих на ЗДА, з верифікованим ДЗ, виявлено істотне зниження показника концентрації гепсидину, що має пряму кореляцію з рівнем Hb.

У пацієнтів з анемією на фоні різних запальних захворювань рівень гепсидину, як і очікувалось, був підвищеним і коливався у межах 250–400 пг/мл. Причому, підвищення значень гепсидину не залежало від етіології та локалізації запального процесу. У зазначеній категорії пацієнтів також істотно підвищувався (у 8–10 раз) рівень ІЛ-6. Ці дані співпадають з думкою Nemeth E. і співавт. (2004) про тісну взаємодію ІЛ-6 та гепсидину, що призводить у підсумку до зменшення проліферації мікроорганізмів. В умовах анемії при хронічних і запальних захворюваннях виникає функціональний ДЗ, жертвою якого стає утворення Hb.

1.12. Кінетика заліза

Існують механізми спрямовані на утримання Fe в організмі людини, воно здійснює майже замкнутий колообіг. Вивільнившись із еритроцитів при фізіологічному гемолізі, Fe реутилізується. Із жовччю в порожнину кишечника за добу виділяється до 25 мг Fe, звідки воно абсорбується ентероцитами слизової оболонки і включається до загального метаболізму. Біологічний період напіввиведення Fe з організму становить 1800 діб, що є свідченням висококумулятивних властивостей цього елемента.

Вивчення кінетики Fe з використанням залишкових кількостей його радіоактивного ізотопу дозволяє одержати більш динамічну картину постачання киснем клітин кісткового мозку і більш чіткі уявлення про еритропоез. Радіоактивне ^{59}Fe , введене внутрішньовенно, легко зв'язується із Tн плазми. У здорової людини радіоізоотоп швидко і експоненціально зникає з плазми (період напіввиведення складає 60-90 хвилин). Інтенсивність поглинання Fe із плазми (ПЗП) служить мірилом його абсолютної кількості, що вивільняється з Tн плазми за одиницю часу, і розраховується за швидкістю зникнення із неї радіоактивної мітки, з урахуванням кількості сироваткового Fe та об'єму плазми. У здорової людини з плазми щодоби утилізується 30-40 мг Fe. Інтенсивність поглинання Fe із плазми, в основному, відображує фізіологічне забезпечення перебігу процесів еритропоезу. Ефективність еритропоезу оцінюється за кількістю радіоактивного Fe, включеного до складу Hb еритроцитів, що циркулюють в периферичному кровообігу. Приблизно через тиждень еритроцити в нормі акумулюють 80-90% введеного радіоактивного Fe. При важкій формі недостатності кісткового мозку (гіпопластична анемія) кліренс Fe плазми уповільнений, ПЗП знижена, включення радіоактивної мітки ^{59}Fe до складу гемоглобіна є незначним. При ДЗ ^{59}Fe зникає з плазми значно швидше, ніж у нормі, і практично цілком утилізується на потреби синтезу Hb знову утворених еритроцитів. Подібні процеси кінетики Fe спостерігаються і при еритремії, для якої є властивим посилення ефективного еритропоезу. При гемолітичних процесах радіоактивне Fe швидко зникає з плазми і швидко з'являється в еритроцитах, що циркулюють в периферичному кровообігу, однак через передчасне руйнування їх, при дослідженні кінетики Fe реєструється повторний максимальний вихід Fe в плазму. При хворобах, які пов'язані із порушеннями синтезу Hb (таласемія, сидеробластна анемія), кліренс Fe плазми і показник ПЗП є також прискореними, однак через неефективність еритропоезу утилізація радіоактивного Fe є невеликою. Подібні процеси ферокінетики відзначаються і при мегалобластних анеміях та мієлоїдній метаплазії, для перебігу яких також є властивим неефективний еритропоез.

1.13. Вплив порушень обміну заліза на метаболізм мікроелементів

У харчовому раціоні сучасної людини спостерігається зменшення питомої ваги ряду есенціальних, насамперед, мінорних компонентів їжі. До них відносяться елементи - Fe, мідь, марганець, селен, кобальт, цинк тощо. Дисбаланс мікроелементів, що супроводжується хворобою або наявністю симптомів чи перебігає субклінічно з розвитком порушень в органах та системах організму називають мікроелементозами. Мікроелементози поділяють на екзогенні (природні, промислові, ятрогенні) та ендогенні (уродженні та набуті). В природних умовах, часто спостерігається нестача

одного (моногіпомікроелементоз), або одночасно декількох (полігіпомікроелементоз) мікроелементів. Найяскравішим прикладом нестачі одного мікроелемента є ендемічний зоб та ЗДА, а нестачі декількох (Fe, міді, цинку) – гіпохромна анемія.

Важливе значення в клінічному аспекті має поділ всіх елементозів на дві великі групи: гіпер- та гіпо- мікроелементози. Гіпомікроелементози також можуть мати як екзо- так ендогенне походження, але частіше вони бувають екзогенними. У їх виникненні основне значення відіграють промислові та природні фактори. Гіпомікроелементози екзогенного походження діагностують приблизно у 20 % людей, що проживають в біогеохімічних провінціях, де в ґрунті, питній воді та продуктах харчування визначається низький рівень мікроелементів. Гіпомікроелементози ендогенного походження виникають при деяких захворюваннях, не дивлячись на те, що мікроелементи можуть поступати у організм в адекватних кількостях та співвідношенні (за захворювання травного тракту, центральної нервової системи, нирок, інфекції, туберкульоз, ревматизм тощо).

Біологічна ефективність використання мікроелементів в організмі визначається рівнем збалансованості раціонів поживними та біологічно активними речовинами, ступенем засвоєння та депонування мікроелементів, взаємодією їх між собою та іншими речовинами в процесі травлення, всмоктування в травному тракті, транспортуванні, проміжному обміні та засвоєнні, екскреції, станом регуляторних систем, фізіологічним станом організму, віком, статтю тощо.

Суттєве значення має не тільки абсолютний вміст мікроелементів в їжі, але і їх засвоюваність. На абсорбцію та утилізацію мікроелементів мають вплив цілий ряд чинників. Наприклад, хром у вигляді глюкозотолерантного фактора абсорбується значно ефективніше ніж тривалентний хром. Шестивалентний хром, як відомо, взагалі не засвоюється. В деяких випадках утилізація мікроелементів залежить від включення його в специфічні сполуки. Наприклад, кобальт – в кобаламін, йод – в трийодтиронін та тироксін.

У травному тракті утилізація мікроелементів залежить від впливу багатьох сполук, багато із яких здатні викликати інгібіцію абсорбції. Так, теїни в їжі здатні зменшувати всмоктування заліза, в той час як фітати сприяють всмоктуванню цинку. Утворюючи комплексну сполуку з органічними речовинами, мікроелемент може краще засвоюватись. Так, залізо, мідь та цинк здатні утворювати комплекси з амінокислотами, що збільшує їх біологічну доступність. На теперішній час доведено, що в людському організмі знаходиться 50 мінеральних елементів. Є доведеним факт, що із 50 елементів, які присутні в організмі людини, 26 є необхідними для забезпечення життєдіяльності. Мікроелементами називають 14 елементів, концентрація яких в організмі не перевищує 0,01%. Це такі

елементи: Fe, цинк, мідь, марганець, кобальт, олово, селен, нікель, хром, молібден, йод, ванадій, фтор, кремній. Біогенність певного мікроелемента вважають доведеною, якщо: 1) останній присутній в тканинах здорового організму; 2) різниця його відносного вмісту у різних видів тварин та людини є невеликою; 3) при вилученні цього елемента із раціону спостерігають чітко відтворюванні морфологічні та фізіологічні зміни, для яких супровідними є специфічні порушення біохімічних процесів; 4) виявлені біохімічні розлади можна упередити чи усунути введенням мікроелемента, якого недостає. Ці критерії є визначальними для означення біогенності кожного із відомих мікроелементів. Однією із суттєвих ознак життєвої необхідності мікроелемента є його участь у забезпеченні специфічної метаболічної функції. Первинне накопичення окремого мікроелемента в тканинах та клітинах може розцінюватись чи тлумачитись як необхідність виконання ним окремих функцій, але таких відомостей недостатньо для визначення фізіологічної ролі цього мікроелемента у організмі. Важливим свідченням про біогенність того чи іншого мікроелемента є його здатність стимулювати чи пригнічувати перебіг біохімічних процесів. Шляхом експерименту відтворюють дефіцит елемента із супутними аналогічними гістологічними і біохімічними порушеннями, і якщо останні можна упередити чи вилікувати введенням мікроелемента в дозах, що не набагато перевищують вміст його в натуральних продуктах, то роблять висновок про біогенність данного мікроелемента. Для усіх мікроелементів на сьогодні є доведеною їх біогенність. Існує група речовин, фізіологічні ефекти яких встановлені, але ще не доведена їх необхідність для забезпечення життєдіяльності. Це стронцій, кадмій, свинець, бром та бор. Для невеликої групи мікроелементів встановлені їх токсичні властивості. Це свинець, миш'як, ртуть, кадмій. Чітко розмежувати мікроелементи на токсичні та життєво необхідні неможливо, оскільки відповідний ефект мікроелемента визначається його дозою. Цілий ряд мікроелементів є складовою частиною ферментів, або їх присутність необхідна для виконання ферментом певних функцій. Дефіцит міді є поширеним мікроелементозом, одним із проявів якого може бути гіпохромна анемія, перебіг якої, як правило, поєднується з порушенням метаболізму Fe. Організм дорослої людини містить близько 80 мг міді, або, в середньому 1,7 мг/кг маси тіла (у дітей 4,7 мг/кг). Із їжею людина за добу вживає 2-5 мг міді, із них 0,6-1,6 мг всмоктується головним чином в дванадцятипалій кишці, 0,3-1,3 мг виділяється жовччю, 0,1-0,3 мг втрачається не всмоктуючись, 0,01-0,06 мг виділяється з сечею та дуже мізерні кількості - з потом. Близько 0,5 мг міді втрачається під час менструального циклу. Втрати міді під час лактації у жінок становлять близько 0,4 мг/добу.

Всмоктування та засвоєння міді залежить від хімічних форм, в яких цей метал вживається, рівнів вмісту в їжі інших мінералів та органічних речовин, кислотності травного тракту. В плазмі крові мідь зв'язується із

альбуміном, транспортується до місць депонування, в основному, печінки де вона накопичується або вивільняється для включення до структури еритрокупреїна, церулоплазмїна (93% міді плазми знаходяться у складі цього окисного ферменту) та різних мідьмістких ферментів. Нейтропенія є однією із ранніх ознак дефіциту міді. Окрім означеного виявляють гіпокупремію, зниження показників метаболізму Fe та рівня церулоплазміну у плазмі крові, гіпопротеїнемію, яка може поєднуватись із схильністю до діареї, змінами кісток.

Нестача міді в переважній більшості пов'язана з недостатнім вживанням з їжею (первинний дефіцит) або є вторинною внаслідок порушення всмоктування у травному тракті та (чи) тривалої діареї. На сьогодні відомі три синдроми, пов'язані з нестачею міді. Перший - гіпохромна анемія у поєднанні з гіпопротеїнемією, зниженням рівня міді та заліза у сироватці крові. Другий - гіпохромна анемія у поєднанні з нейтропенією, діареєю та змінами кісток як при цинзі. Третій - синдром "кучерявого волосся" (синдром Менкеса), в основі якого лежить генетичний дефект, що проявляється зниженням пігментації шкіри та волосся - тріхополідистрофія, зменшенням здатності слизової оболонки травного тракту до абсорбції міді, ураженням центральної нервової та серцево-судинної систем. Синдром Менкеса виникає в результаті порушення механізмів перенесення міді з метало-протеїна - депонуючого мідь білка в клітинах слизової оболонки кишечника на білки, що виконують мідьтранспортну функцію - церулоплазмін та, частково, трансферин. Вторинна гіпокупремія спостерігається у хворих на дифузний гломерулонефрит, тривалій протеїнурії різного походження, рахіті, білково-енетичній недостатності (квашикор), тривалому парентиральному живленні тощо.

Для діагностики дефіциту міді можна застосовувати вивчення мазків периферичної крові. Для визначення вмісту міді в сироватці крові застосовують метод Шмідта (норма 70-140 мкг%). Є доступним і метод визначення церулоплазміну (норма $27,00 \pm 1,44$ мкг%). Для виявлення дефіциту міді в формених елементах крові, кісткового мозку, інших клітинах застосовують цитохімічні реакції та спеціальне фарбування. Широко використовуються методи рентген-флюоресцентного аналізу (РФА), атомно-абсорбційної спектроскопії (ААС), нейтронно-активаційний аналіз (НАА). За нашими даними, з застосуванням ААС, вміст міді в еритроцитах здорових осіб складає $0,00044 \pm 0,00002$ мкг/г. При порушеннях обміну міді можуть виявлятися вторинні порушення метаболізму Fe.

Гіпоцинкоз теж є поширеним мікроелементозом, що може супроводжуватись розвитком анемії. Цинк впливає на включення та вивільнення заліза із феритину, процеси синтезу ДНК, РНК, білків, поділ клітин. Добова потреба в цинку складає 15 мг. Розподіл цинку в тканинах не однаковий, найбагатшими на цинк є передміхурова залоза, печінка, нирки,

м'язи, підшлункова залоза, гіпофіз. Всмоктування цинку відбувається в дванадцятипалій кишці та тонкому кишечнику. Величина засвоєного цинку складає 20 – 40 % від кількості, що поступає із їжею. У плазмі крові близько 1/3 усього цинку слабо зв'язана із імідазольними групами альбуміну та 2/3 - міцно з глобулінами. Екскреція з сечею цинку в нормі складає близько 1 мкмоль/добу. В материнському молоці міститься цинку 20 мкг/л. Встановлено, що надмірна кількість цинку призводить до зменшення вмісту міді в печінці, а це в свою чергу обумовлює зниження рівня Fe. Цинк безпосередньо впливає на процеси включення та вивільнення Fe з феритину та процеси поділу попередників еритроцитів через регулювання синтезу РНК та ДНК. В еритроцитах основна маса цинку представлена в складі карбоангідрази (0,33%). Клінічними ознаками дефіциту цинку, крім анемії, можуть бути апатія, депресія, подразливість, емоційні порушення, тремор, атаксія, запальні процеси слизової оболонки ротової порожнини та носогубних складок, алопеція, діарея, порушення росту, гіпогевзія (зниження смакової чутливості), дисгевзія (спотворення смаку) – геофагія, анорексія та гемералопія (порушення адаптації до темноти - «куряча сліпота»), гіпогонадизм, олігоспермія тощо. Нестача цинку в організмі є досить поширеним явищем. Відомий симптомокомплекс, що залежить від первинного дефіциту цинку, називається хвороба Прасада. Для цього недугу є властивими низькорослість, навіть карликовість, гіпогеніталізм і гіпогонадизм, зрощення епіфізів, загрубіння шкіри, летаргія, зниження апетиту та анорексія, збільшення печінки та селезінки.

Дефіцит цинку може виникати у вагітних в наслідок підвищених потреб у ньому на формування тканин плода. Для синдрому недостатності цинку при вагітності характерними є підвищена хворобливість, швидка втомлюваність, атонічність матки. Викидні та невиношуваність вагітності можуть бути проявом дефіциту цинку. Дефіцит цинку виникає у післяопераційних, опікових, травмованих хворих, хворих цукровим діабетом, голодуючих та тих, що знаходяться на безбілковому харчуванні, хворих з хронічною нирковою недостатністю. Їжа з високим вмістом кислих харчів може спонукати від'ємний баланс цинку. Усугубити нестачу цинку може підвищений вміст в раціонах кальцію, фосфора та фітинової кислоти. Антагоністами цинку є кальцій та мідь.

Для діагностики порушень обміну цинку використовують цитохімічні реакції, визначення вмісту цинкзалежних ензимів та визначення його в крові, її компонентах та біологічних рідинах та тканинах методами РФА, ААС, НАА. За нашими даними з застосуванням ААС в еритроцитах здорових осіб вміст цинку складає $0,00195 \pm 0,0068$ мкг/г.

Нестачу хрому можуть виявляти у дітей, що страждають на білково-енергетичну недостатність (квашикор), вагітних, осіб похилого віку та хворих, які знаходяться на парентеральному живленні. Раціони харчування сучасної людини багаті рафінованими і технологічно обробленими

продуктами, в зв'язку з чим вони не завжди містять кількості хрому, необхідні для забезпечення фізіологічної рівноваги його в організмі. Доросла людина споживає з їжею 52-78 мг хрому. Добова потреба складає 0,05-0,15 мг. Шестивалентний хром є біологічно недоступним. Значна кількість біологічно доступного хрому (Cr^{3+}) міститься в пивних дріжджах, печінці, м'ясі, хлібі, сухих грибах, устрицях, мінімальна - в цукрі, овочах, сухому молоці. Установлені ряд умов за яких може виникати ризик розвитку хромдефіцитного стану. Це мала маса тіла при народженні, захворювання на інсулінзалежний цукровий діабет та діабет при вагітності. Біологічну активність хрому пояснюють, головним чином, його здатністю утворювати комплексні сполуки. Хром позитивно впливає на процеси кровотворення, діяльність багатьох ферментів, зокрема він є складовою частиною травного фермента трипсину (один атом хрому на кожен молекулу фермента), бере участь у стабілізації структури нуклеїнових кислот, процесах утворення та активації інсуліну, обміну глюкози. Є данні про можливу роль хрому у порушенні функції щитоподібної залози. Для вивчення метаболізму хрому використовують радіологічні методи, цитохімічні реакції, визначають активність хромістких та хромзалежних ензимів, проводять РФМ, ААС, НАА.

Біологічна роль селену зводиться до забезпечення стабільності мембран, процесів термінального окислення в тканинах і регулювання перебігу численних біохімічних і фізіологічних процесів. Його дефіцит в кінцевому результаті супроводжується порушенням функціонування органів та систем і всього організму в цілому.

Нестача селену відображається порушенням багатьох ланок перебігу біохімічних процесів. Докази значимості селена для організму людини отримані вперше в 1979 році у хворих на ювенільну кардіопатію (синдром Кешана), яка є ендемічною для ряду областей Китаю. Встановлено, що добова потреба у селені складає 0,05-0,2 мг. Найбагатішими на селен є житній та пшеничний хліб, сир, м'ясо, горох, овес, картопля, а найбіднішими - яблука, огірки, капуста та яйця. Недостатнє вживання продуктів, що містять селен, може спричинити розвиток селенодефіцитних міопатій. Дефіцит селену виявляють у хворих на квашикор, при синдромі раптової дитячої смерті, злякисних новоутвореннях, атеросклерозі, гіпертонічній хворобі гострій серцевій недостатності, катаракті, ендокринних розладах, парадонтозі, артритях, осіб, які довгий час перебувають на парантеральному живленні. Нестача селена викликає симптоми схожі на ознаки нестачі вітаміну Е. Встановлено тісний зв'язок між метаболізмом токоферолу та селену. Ці сполуки є синергістами, мають антиоксидантні властивості, беруть участь у процесах фосфорилування, діють як мембраностабілізатори, мають протипухлинну дію. Селен відіграє помітну роль у забезпеченні функції органу зору. Значні кількості цього елемента знаходяться в сітчатій оболонці ока, що дозволяє

стверджувати про залежність зорового сприйняття оточуючої дійсності від цього мікроелемента. Селен виступає як інгібітор по відношенню до таких токсичних металів як кадмій та ртуть. Є дані про необхідність селену для нормального перебігу вагітності. Відмічають, що селен концентрується в тканинах та органах з високою функціональною активністю – печінка, нирки, серце, скелетні м'язи, ендокринні залози, орган зору. Селен необхідний для специфічної індукції життєво важливої системи цитохрому Р-450.

Алюміній також відносять до незамінних для організму мікроелементів. Добова потреба в цьому елементі складає 49-50 мг, а загальна кількість в організмі - $1,0 \cdot 10^{-5}$ маси тіла. В основному, алюміній концентрується в крові, легенях, печінці, нирках, кістках, входить до складу мозкових оболонок. Біологічна роль цього мікроелемента вивчена недостатньо. Відомо, що в організмі людини він, поряд з іншими мікроелементами, контролює процеси побудови епітеліальної, сполучної тканини та кісток, бере участь у обміні фосфору, забезпечує діяльність ферментів, які беруть участь у кровотворенні, зменшує активність альдолаз, лужної фосфатази.

Нікель у організмі людини складає $1 \cdot 10^{-6}$ маси тіла, а добова потреба – 0,1-0,63 мг. В основному, нікель концентрується в печінці, нирках, підшлунковій залозі, гіпофізі. Біологічна роль цього елемента зводиться до впливу на гемопоез, прискорення пластичних процесів, активації таких ензимів як аргіназа, карбоксилаза, трипсін, лецитин тощо. Нікель подібно кобальту впливає на обмін вуглеводів. Надлишок нікелю у організмі викликає нікелеву сліпоту. Гемопоетичні ефекти нікелю зводяться до прискорення гемопоезу в цілому, впливу на морфологічний склад периферичної крові. Він збільшує кількість молодих форм еритроцитів і клітин білої крові, нормалізує вміст гемоглобіну в еритроцитах, прискорює поновлення білкового складу плазми крові при дефіцитних станах.

До незамінних мікроелементів відносять і молібден. Загальна кількість цього елемента в організмі людини складає $1 \cdot 10^{-5}$ маси тіла. Добова потреба в ньому складає 0,1-0,3 мг. Основним депо цього елемента в організмі є печінка, нирки та залози ендокринної системи. Біологічна роль означеного елемента зводиться до забезпечення структури ензимів флавінової групи, ксантиноксидази, гідрогенази. Він є активатором ферментів, що беруть участь в метаболізмі пуринів та засвоєнні азоту. Молібден здатний стимулювати гемоглобіноутворення. Надлишок цього мікроелементу призводить до зменшення концентрації у крові таких мікроелементів як цинк, мідь, залізо. Метаболізм молібдену тісно пов'язаний з названими мікроелементами. Фізіологічним вважається співвідношення у добовому раціоні молібден:мідь=1:10. Якщо відбувається зрушення цього балансу у бік міді то виникає анемія гіпохромного або нормохромного типу. Обмін молібдену у організмі людини на сьогодні вивчений недостатньо.

Ванадій відноситься до мікроелементів, біологічну роль в організмі яких остаточно не в'яснено. Вміст ванадію в організмі складає $1 \cdot 10^{-5}$ від маси тіла, добова потреба – 0,1-0,2 мг. Є дані про вплив ванадію на вуглеводний, ліпідний обмін, діяльність ферментних систем, процеси консолідації кісток. Під дією ванадію стимулюються процеси клітинного поділу, оскільки він суттєво прискорює синтез РНК. Ванадій збільшує активність пероксидази, каталази, карбоангідрази та ензимів термінального окислення в тканинах, позитивно впливає на еритропоез і є синергістом заліза у цьому процесі. Ванадій є ефективним каталізатором окисно-відновних процесів. Надмірне поступлення ванадію в організм людини призводить до перерозподілення майже усіх мікроелементів. В крові підвищується вміст нікелю, марганцю, а в печінці - вміст всіх мікроелементів, окрім свинцю. Особливості метаболізму ванадію в організмі остаточно не вивчені.

Титан міститься в організмі людини в кількості, що складає $1 \cdot 10^{-6}$ маси. Добова потреба дорослої людини дорівнює 0,5 мг. Основним депо титану в організмі є плазма крові, печінка, залози ендокринної системи. Особливо багато титану (до 1%) в гама-глобуліновій фракції білків крові. В значних кількостях він міститься в материнському молоці – 0,0136% в перерахунку на озолений залишок. Є дані про вплив титану на процеси консолідації кісток, його протипухлинну дію, участь в процесах імуногенезу. На систему крові титан впливає, прискорюючи еритропоез та гемоглобіноутворення. Біологічна роль титану на сьогодні є до кінця не вивчена.

Загальна кількість марганцю в організмі складає $1 \cdot 10^{-5}$ маси тіла. Добова потреба в ньому - 5-7 мг. При збалансованому харчуванні в організмі дорослої людини потрапляє 20-90 мг марганцю. До крові через стінку кишечника, де відбувається його всмоктування, потрапляє не більше 10% марганцю, що міститься в їжі. Основними депо марганцю в організмі людини є легені, м'язи, печінка, головний мозок, нирки, селезінка та кістки. Біологічна роль і значення марганцю в організмі як біогенного елементу надзвичайно великі. Його біологічна дія обумовлена здатністю утворювати комплекси з кисень- та азотмісткими сполуками, сполуками з перемінним ступенем окислення, що дозволяє йому активно включатися до окислювально-відновлювальних процесів. Обмін марганцю тісно пов'язаний з діяльністю ферментів, дією гормонів, вітамінів, завдяки чому він здатний суттєво впливати на ліпідний, білковий та вуглеводний обміни, процеси розмноження та клітинного поділу, росту і розвитку, мінеральний обмін, синтез гормонів тощо. Марганець відіграє дуже важливу роль в метаболізмі кожної клітини. Він входить до складу активних центрів багатьох ферментів : піруваткінази – ферменту системи енергетичного обміну, а також складовою частиною ферментних систем супероксиддисмутаза, які відіграють помітну роль, захищаючи організм від шкідливих впливів

перекисних сполук та вільних радикалів. Марганець входить також до складу фосфотрансфераз, аргінази, нуклеази, ДНК - полімерази, ферментів, що беруть участь у синтезі кислих глікозаміногліканів, глікопротеїдів та ліпополісахаридів, виконує функцію каталізатора, що сприяє утворенню зв'язку між глікозаміном і серином у процесах біосинтезу кислих глікозаміногліканів у хрящевій тканині. Він також бере участь у синтезі жирних кислот, утворенні фосфатиділінозитола, продукції меланіна та дофаміна. Метаболізм марганцю у організмі дуже тісно пов'язаний з обміном інших мікроелементів, насамперед, заліза. Транспортування марганцю у крові здійснюється за допомогою трансферина. У цьому білку-носії концентрація марганцю складає 1-2% від концентрації заліза у плазмі крові. При дефіциті марганцю відмічають зниження інтенсивності росту, порушення репродуктивної функції. Про дефіцит марганцю свідчить зменшення його концентрації у плазмі крові, еритроцитах, зменшення вмісту у кістковому мозку. Гематологічним проявом нестачі марганцю є анемія. Встановлено прямий корелятивний зв'язок між зменшенням марганцю у раціонах харчування та рівнем гемоглобіну у крові сільських дітей. При дефіциті марганцю пригнічується біосинтез холестерину у печінці, що зумовлює порушення синтезу тестостерону і, відповідно, погіршує репродуктивні функції чоловічого організму. При дефіциті марганцю спостерігають зміни шкірних покривів (дерматит) та їх додатків – затримка росту нігтів і волосся, пігментні зміни волосся. Характерною ознакою дефіциту марганцю є зменшення маси тіла. Дефіцит марганцю обумовлює порушення толерантності до глюкози та лімітує утворення інсуліну. За нашими даними з застосуванням ААС вміст марганцю у еритроцитах здорових осіб складає $0,00092 \pm 0,00005$ мкг/г.

Кобальт також відносять до незамінних біотичних мікроелементів. У організмі дорослого кількість кобальту складає $1 \cdot 10^{-5}$ маси тіла. Добова потреба у кобальті складає 0,05-0,2 мг. Депонується кобальт у печінці, нирках, підшлунковій залозі, гемопоетичних тканинах. Середньодобове споживання кобальту у фізіологічно збалансованому раціоні коливається від 14 до 78 мкг. Немовлята споживають всього 5-8 мкг кобальту за добу з материнським молоком. Засвоєння кобальту із травного тракту коливається в межах від 5 до 45%. Обмін кобальту тісно пов'язаний із метаболізмом інших мікроелементів. Рівень насиченості організму Fe є суттєвим чинником, що регулює інтенсивність засвоєння кобальту у травному тракті. Дефіцит заліза обумовлює підвищення усмоктування кобальту. У крові кобальт знаходиться у зв'язаному з білками-альбумінами стані. Екскреція неорганічного кобальту здійснюється, головним чином, з сечею, а тому інтенсивність його ренальної екскреції відіграє важливу роль в підтримці гомеостазу кобальта. Участь кобальту у кровотворенні є найважливішим аспектом його біологічної дії. Доведенням позитивного впливу солей кобальту на гемопоез є відтворення справжньої поліцитемії на

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

експериментальних тваринах. Дія кобальту дуже специфічна і не дублюється ніякими іншими мікроелементами, окрім нікелю. Кобальт прискорює дозрівання клітин еритроїдного ряду і вихід зрілих еритроцитів у периферичний кровотік. Сполуки кобальту мають здатність суттєво стимулювати еритропоез, спричинювати зміну фізико-хімічних властивостей еритроцитів.

Кобальт, як складова структурна частина входить до вітаміну В₁₂ (кобаламін). До складу кожної молекули кобаламіну входить один атом кобальту. Дефіцит кобаламіну найбільше уражає клітини, які швидко діляться, насамперед, гемопоетичні. Замість нормального кровотворення при дефіциті кобальту відбувається мегалобластичне кровотворення, що супроводжується розвитком специфічної макроцитарної гіперхромної анемії. Утворення мегалобластів пов'язане з порушенням синтезу ДНК.

Таким чином, метаболізм заліза дуже тісно пов'язаний із обміном інших металів у організмі, і цілком очевидно, що ЗДА слід розглядати як полімікроелементоз.

Розділ 2. ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ

Залізодефіцитна анемія – (залізо + із латинської deficit – нестача; із грецької anaemia – заперечуючий префікс an- та haima – кров, ЗДА) – захворювання системи крові, що обумовлене ДЗ в організмі та супроводжується змінами параметрів його метаболізму, зменшенням концентрації Hb в еритроцитах, кількісними та якісними їх змінами, клінічними проявами анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації.

Історія вивчення ЗДА як особливої форми малокрів'я має початок з XVII століття. Саме тоді Варандал (Varandal) зробив опис “блідого знесилення” у дівчат пубертатного періоду, яке він назвав хлорозом через зеленувато-блідий колір обличчя. Колір обличчя хворих порівнювали із виглядом нестиглих зелених олив. В кінці минулого століття поряд із вже описаним раннім хлорозом було зроблено опис пізнього хлорозу. В роботах Фабера (Faber, 1913) вперше було показано роль порушення засвоєння заліза та шлункової ахілії як етіологічних чинників в генезі ахлоргідричної або гастрогенної анемії. В 1933 році Дамешек (Dameshek) сформулював поняття “есенціальна ЗДА”. Подальший процес вивчення залізодефіцитної анемії як захворювання пов'язаний з поглибленням знань про біологічну роль заліза, його участі у синтезі Hb, в функціонуванні ензимів, механізмів порушення обміну і ролі у формуванні анемічних станів. Було, зокрема, встановлено, що ахлоргідрія не відіграє суттєвої ролі в порушеннях абсорбції Fe і може бути не причиною, а наслідком його дефіциту. За даними ВООЗ (1987) від ДЗ потерпав кожен п'ятий мешканець Земної кулі. Тому ВООЗ розробила та висунула програму гемоглобінового оздоровлення населення Землі до 2000 року. Поширеність цього захворювання у різних країнах значно відрізняється, що очевидно, обумовлено різним ступенем їх економічного розвитку, етнічними традиціями, геохімічними особливостями місцевості проживання, укладом охорони здоров'я тощо.

В Центральній та Східній Європі 10-12% жінок та 3-8% чоловіків страждають на ЗДА. Серед осіб молодого (ювенільний період) віку 50% мають ЛДЗ чи ЗДА, а серед жінок дітородного віку - 30% мають дефіцит заліза. За даними МОЗ України (2020 р.) поширеність ЗДА у нашій державі складала 1163,9 випадків на 100 тис. населення, в тому числі серед дорослих – 610,2 та дітей – 3598,6. Захворюваність на ЗДА в Україні, в середньому, становить 404,5 на 100 тис. населення: відповідно серед дорослих – 160,0 та дітей – 1479,9. Особливо висока поширеність та захворюваність на ЗДА як серед дітей так і дорослих у Тернопільській, Івано-Франківській, Черкаській та Вінницькій областях. По м. Києву поширеність ЗДА серед дорослих складала 394,3 на 100 тис. населення, а серед дітей – 1377,6. Захворюваність на ЗДА по м. Києву становить 163,7 а серед дітей – 741,9 на 100 тис.

населення. В Україні в структурі всіх анемії ЗДА становить понад 88%. ЗДА та ЛДЗ для багатьох країн є соціально-медичною проблемою, оскільки призводить до порушення якості життя хворих, зменшення їх працездатності, викликає функціональні розлади в органах і системах організму, погіршує перебіг захворювань із якими поєднується тощо. ДЗ є найпоширенішим елементом.

Причинами ДЗ в організмі можуть бути: а) недостатня кількість цього елемента в їжі; б) підвищення його витрат (менорагії, захворювання травного тракту, сечостатевої системи, що супроводжується хронічними втратами крові, хронічна гемоглобінурія, тощо); в) порушення всмоктування та засвоєння (синдром мальабсорпції, анентеральні стани, захворювання тонкого кишечника, ендокринні розлади тощо); г) підвищена потреба в залізі (вагітність, період лактації активного росту молодого організму тощо); д) постійна нестача або надлишок інших мікроелементів в їжі та питній воді (мідь, цинк, молібден тощо).

Патогенетичне усунення ДЗ та корекція вторинних порушень метаболізму, що супроводжують це захворювання, залишаються актуальною проблемою для установ практичної ланки охорони здоров'я. В ряд актуальних стає і розробка нових, ефективних патогенетично обґрунтованих програм-стандартів обстеження і лікування пацієнтів із ЗДА.

Етіологічним моментом у виникненні ДЗ та розвитку ЗДА є хронічне перевищення його витрат над засвоєнням. Від'ємний баланс Fe може бути обумовлений рядом причин, серед яких найважливішими є: недостатня кількість заліза у їжі, зменшення його абсорпції, хронічні крововтрати, підвищені витрати для потреб ембріона чи плода, втрати внаслідок внутрішньосудинного гемолізу, який супроводжується гемоглобінурією, порушення включення Fe в гем, комбінації вище означених факторів.

Загальновідомо, що основним етіологічним чинником ЗДА є ДЗ. Найвідомішими причинами, які можуть спонукати виникнення ДЗ у організмі є такі (див. табл.3).

Таблиця 3

Основні етіологічні причини розвитку залізодефіцитної анемії

За захворювання травного тракту, які супроводжуються хронічними крововтратами: виразкова хвороба, неспецифічний виразковий коліт, ерозивний гастрит, хронічний тромбофлебіт гемороїдальних вен, тріщини прямої кишки, пухлини, цироз печінки з явищами портальної гіпертензії тощо.

За захворювання травного тракту, які супроводжуються порушенням всмоктування заліза: анентеральні стани (резекції), синдром мальабсорпції, хронічний ентерит, амілоїдоз кишечника тощо.

Захворювання сечостатевої системи, що ускладнені мікро- і макрогематурією: хронічний гломеруло- і пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, полікістоз нирок, пухлини нирок та сечового міхура, поліпоз, фіброміома, ендометріоз, тривалі та рясні місячні тощо.
Захворювання ендокринної системи: мікседема, хронічна недостатність надниркових залоз, пухлини гіпофіза тощо.
Захворювання серцево-судинної системи: гіпертонічна хвороба з частими носовими кровотечами, атеросклероз мезентеріальних судин, портальна гіпертензія, що супроводжується кровотечами із варікозно розширених вен стравоходу і кардіального відділу шлунка тощо.
Захворювання дихальної системи: легеневий гемосидероз, рак легенів і бронхів, бронхоектатична хвороба тощо.
Захворювання системи крові: гемобластози, що перебігають з геморагічним синдромом, тромбоцитопенії, геморагічні діатези і гемофілія, гіпо- та апластична анемії, перебіг яких ускладнений кровотечами тощо.
Паразитарні та глистові інвазії.
Захворювання, що супроводжуються перерозподілом заліза: гнійно-септичні стани, туберкульоз, гострі і хронічні інфекції, ревматоїдний артрит, злоякісні пухлини, остеомієліт тощо.
Геморагічні васкуліти та вторинні геморагічні синдроми.
Регулярна неконтрольована участь у донорстві.
Вагітність, лактація.

Насамперед, це захворювання травного тракту, які супроводжуються тривалими у часі крововтратами: виразкова хвороба, рак стравоходу, шлунку, кишечника, ерозивні гастрити, езофагіти, поліпи різної локалізації, неспецифічний виразковий коліт, дивертикули, хвороба Крона, абдомінальна форма геморагічного васкуліту, хронічний тромбофлебіт гемороїдальних вен, тріщини прямої кишки, ангіоми та телеангіоектазії травного тракту, синдром Золінгера–Еллісона (Zollinger-Ellisson); захворювання печінки та портальної системи: цироз, позапечінкова портальна гіпертензія, синдром Бадда – Кіарі (Budd-Chiari) з кровотечами із розширених вен стравоходу, паразитарні (балантидіаз) та глистові інвазії.

До ДЗ призводять також і захворювання, що перебігають з порушенням усмоктування Fe: анентеральні стани (резекції), хронічний ентерит, амілоїдоз кишечника, синдром мальабсорбції. Нагадаємо, що гіпоацидний атрофічний гастрит частіше є симптомом сидеропенії, а не причиною ЗДА. Захворювання сечостатевої системи, що ускладнюються довгоплинними та тривалими у часі мікро- та макрогематурією: гематуричний варіант хронічного гломеруло- та пієлонефриту, ниркова форма геморагічного васкуліту, рак нирок і сечового міхура, сечокам'яна хвороба, туберкульоз нирок, IgA -нефропатія, поліпоз сечового міхура, тіла та шийки матки, тощо. Захворювання серцево-судинної системи:

гіпертонічна хвороба з частими носовими кровотечами, розшаровуюча аневризма аорти, атеросклероз мезентеріальних судин, тощо. Ендокринні розлади: мікседема, хронічна недостатність надниркових залоз, захворювання гіпофізу. Захворювання дихальної системи: рак легень та бронхів, туберкульоз, бронхоектатична хвороба, легеневий гемосидероз. Частою причиною ЗДА у жінок є мено- та метрорагії, періоди вагітності і лактації. Появу ЗДА можуть обумовити геморагічні діатези: гемофілії, тромбоцитопенії, коагулопатії. Надмірне донорство з нерегульованою кількістю кроводач також може спричинити появу ЗДА, оскільки під час кроводачі в обсязі 450 мл організм донора втрачає з еритроцитами 7-10% функціонально активного Fe. ЗДА може виникати при захворюваннях, що супроводжуються перерозподілом Fe: септичні стани та сепсис, туберкульоз, саркоїдоз, хронічний остеомієліт, ревматоїдний артрит, інфекційний ендокардит, гнійно - запальні процеси, тощо. Загальна кількість Fe в організмі при цьому не зменшується, а більша його кількість накопичується у вигляді депонованих форм - гемосидерину та Фн в клітинах системи фагоцитуючих макрофагів у вогнищах запалення. Це призводить до його дефіциту в клітинах еритроїдного ряду кровотворення, що і проявляється ЗДА.

Факторами ризику розвитку ДЗ у жінок є: кількість вагітностей понад п'ять, проміжки між вагітностями менше трьох років, багатоплідність, гестоз, тривалі та рясні місячні, хронічні інфекції, заняття спортом, донорство, вегетаріанство, професійні шкідливості.

Факторами ризику розвитку ДЗ у дітей є: інтенсивний розвиток у ранньому і пубертатному віці; рахіт; часті інфекції, гострі кишкові інфекції, гострі респіраторно-вірусні інфекції; дисбактеріоз; порушення менструального циклу у дівчаток; інтенсивні заняття спортом; вегетаріанство.

Причини ДЗ у дітей раннього віку є наступні: фактори пренатального ДЗ (прилягання і відшарування плаценти, розрив пуповини, фетофетальні і фетоплацентарні трансфузії, недоношеність, крупна маса при народженні, неправильне вигодовування, синдром мальабсорбції, рецидивуючі гострі кишкові інфекції, аномалії травного тракту, телеангіоектазії, пухлини, порушення транспорту Fe тощо. У дітей старшого віку причини ДЗ мало відрізняються від таких у дорослих (див. Розділ 13).

Патогенез виникнення ДЗ відображає прогресуюче використання і спустошення його депо, а також порушення функцій заліозалежних ензимів, білків, рецепторів тощо. Послідовність формування та розвитку ДЗ можна умовно представити у вигляді трьох послідовних стадій. *Перша стадія*, збіднення депо Fe є самою ранньою і може бути діагностована на підставі зменшення показників запасних фондів Fe за нормальних значень концентрації Fe в сироватці та Нь, підвищення параметрів абсорбції цього металу в кишечнику (за даними радіологічних досліджень). *Друга стадія*,

яку називають "ДЗ без анемії", характеризується значним зниженням або відсутністю Fe в депо, низьким його вмістом у плазмі, зменшенням насичення Tф Fe за нормальних параметрів концентрації Hb і кількості еритроцитів в периферичній крові. Третя стадія розвитку ДЗ характеризується найсуттєвішими порушеннями параметрів Fe у крові та наявністю гіпохромної мікроцитарної анемії. ЗДА є відображенням глибокого від'ємного балансу Fe в організмі. Її слід розглядати як окремий гематологічний синдром у синдромокомплексі багатогранних порушень, які спостерігаються у організмі за ДЗ. Для ДЗ є властивими сидеропенічні негематологічні симптоми, багато яких проявляються набагато раніше від маніфестації ЗДА. Це виразні атрофічні зміни шкіри, нігтів, волосся, слизових оболонок рота (сухість і тріщини шкіри на кінцівках, плоскі і посмуговані ламкі нігті - колоніхія, "заїди" і ангулярний стоматит). Пошкоджуються слизові верхніх дихальних шляхів, трахеї і бронхів, стравоходу, шлунка, склер - що проявляється дистрофічними та атрофічними їх змінами. Спостерігається м'язова слабкість, наявні спотворення смаку, змінюється психоемоційний стан та поведінка. Механізм означених проявів пов'язують з дефіцитом залізо залежних рецепторів і ферментів, зокрема, оксидаз, які беруть участь в утворенні поперечних зшивок у колагенових білках. М'язова слабкість спостерігається у переважній більшості хворих. Пояснюють її не тільки анемічною гіпоксією, а і дефіцитом залізовмісного ферменту α -гліцерофосфатоксидази, порушенням обміну міоглобіну. Аналогічне походження має енурез у хворих на ЗДА. Часто хворі не можуть утримати сечу при кашлі, сміху, не здатні зупинити процес розпочатого відходження сечі.

Fe є структурним компонентом цитохромів і його дефіцит обумовлює ураження найчутливішої до кисневого голодування епітеліальної тканини. Цим ДЗ нагадує клінічні прояви дефіциту вітамінів групи B, які беруть участь у процесах біологічного окислення. Як і названі гіповітамінози, ДЗ проявляється стоматитом, глоситом, езофагітом, неінфекційним мембранозним ларингофаринготрахеобронхітом. Такі прояви можуть значно дезорієнтувати лікаря при установленні діагнозу. Адже спостерігається гіперемія піднебіння, задньої стінки глотки, захриплість голосу, дисфагія (але без очевидних ознак наявної інфекції). Вище описане відомо як синдром Пламмера-Вінсона (Plummer-Vinson), прояви якого знімаються усуненням порушеного обміну заліза.

Як наслідок зниження активності ряду феропротеїнів, зменшується здатність парієтальних клітин шлунка синтезувати соляну кислоту. Порушення шлункової секреції може прогресувати до ахілії. У половини хворих на ЗДА виявляють атрофічний гастрит. Відомо, що зменшення кислотності шлункового соку сприяє порушенню процесу усмокування Fe.

За ДЗ відбуваються атрофічні зміни по ходу всього травного тракту. Проявами нестачі Fe можуть бути зміни функцій нервової системи, можуть

з'являться парестезії. Порушується робота гіпоталамуса, де найбільше представлені рецептори Fe. Спотворення смаку (*rica chlorotica*), щеміння язика спостерігають як у дорослих так і дітей. Хворі мають пристрасть до поїдання крейди, вугілля, глини, землі, зубної пасти, крупів, тіста, сирого м'яса, льоду. Спостерігають пристрасть до запахів гасу, бензину, ацетона, гуталіна, гуми, мазуту, вихлопів машин тощо. Механізми спотворень смаку і нюху повністю не встановлені, але означені симптоми зникають після насичення депо Fe в організмі, і, у разі рецидивів ДЗ можуть також відновлюватися. Зміни кількості дофамінових рецепторів і їх активності, пригнічення діяльності ензимів, які контролюють метаболічні процеси у головному мозку лежать в основі психоемоційних розладів за наявності ДЗ.

Таким чином, виникнення ДЗ в організмі має складні механізми розвитку, супроводжуватись різноманітними клінічними проявами, а тому практичний лікар повинен бути добре з ними обізнаний.

Розділ 3. СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ

На сьогодні не існує класифікації ЗДА, яка б відображала патогенетичні механізми розвитку та клінічні особливості перебігу цього захворювання. Існуючі донині класифікації не відповідають сучасним уявленням про ЗДА, оскільки суттєво змінилось розуміння особливостей розвитку цього захворювання та значення тих клінічних та біохімічних чинників, порушенням яких ЗДА супроводжується, є відносно умовними (наприклад, визначення тяжкості перебігу ЗДА за показником концентрації Нb).

Наводимо розроблену нами клінічну класифікацію ЗДА (табл. 4).

Таблиця 4

Клінічна класифікація залізодефіцитної анемії

- | |
|---|
| <p>I. Доклінічна стадія залізодефіцитної анемії:</p> <p>1.1. прелатентний дефіцит заліза</p> <p>1.2. латентний дефіцит заліза</p> <p>II. Клінічна стадія залізодефіцитної анемії</p> <p>2.1. неускладнена форма, обумовлена:</p> <p>2.1.1. хронічними крововтратами (хронічна постгеморагічна форма залізодефіцитної анемії);</p> <p>2.1.2. підвищеною потребою у залізі (вагітність, лактація, період росту і дозрівання, у спортсменів);</p> <p>2.1.3. недостатнім початковим рівнем заліза у організмі;</p> <p>2.1.4. недостатньою резорбцією заліза у травному тракті (агастральні, пострезекційні стани);</p> <p>2.1.5. порушенням транспорту і утилізації заліза (гіпо- та атрансферинемія, ензимопатії, аутоімунні процеси тощо);</p> <p>2.1.6. недостатнім вмістом заліза в їжі.</p> <p>2.2. ускладнена форма, обумовлена причинами (див. п. II, 1):</p> <p>2.2.1. анемічною гіпоксією (прояви – легкі, середні, тяжкі, тяжкі з дистрофічними змінами органів – гіпоксична міокардіодистрофія, енцефалопатія тощо);</p> <p>2.2.2. сидеропенічним синдромом (прояви: неврологічні – розлади емоційної сфери, смаку, нюху, дизуричні явища, зміни слизової травного тракту, шкіри і її придатків, склер тощо);</p> <p>2.2.3. метаболічною ендогенною інтоксикацією (за даними комплексного лабораторного біохімічного дослідження вмісту середніх молекулярних пептидів, молочної, піровиноградної кислот, вільного гістаміну, вільного серотоніну, вільного гепарину у плазмі крові тощо).</p> |
|---|

<p>III. Змішані форми залізодефіцитної анемії:</p> <p>3.1. диморфна анемія (поєднання залізодефіцитної анемії із вітамін-<i>B</i>₁₂ –дефіцитною анемією);</p> <p>3.2. поєднання залізодефіцитної анемії із дефіцитом вітамінів (групи <i>B</i>, <i>E</i>, <i>C</i>);</p> <p>3.3. поєднання залізодефіцитної анемії із дефіцитом мікроелементів;</p> <p>3.4. полідефіцитна анемія (поєднання залізодефіцитної анемії із дефіцитом вітамінів та дефіцитом мікроелементів).</p>

Слід зауважити, що ЗДА завжди виникає внаслідок дії якогось етіологічного чинника чи поєднання декількох причин, і тому, як правило, буває вторинною. Есенціальна, або первинна ЗДА у практичній роботі зустрічається рідко.

Ступінь важкості перебігу ЗДА рекомендуємо визначати за результатами комплексної оцінки таких показників (див. табл. 5):

Таблиця 5

Основні критерії оцінки ступеня важкості перебігу залізодефіцитної анемії

Показник, одиниця виміру	Ступінь тяжкості перебігу залізодефіцитної анемії			
	легкий	середній	тяжкий	надтяжкий
Концентрація гемоглобіну, г/л	110-91	90-71	70-51	50 і менше
Ступінь гіпохромії еритроцитів, %	Легкий, 6-15% клітин	Середній, 16-30% клітин	Тяжкий, 31-45% клітин	Надтяжкий, гіпохромія понад 45% клітин
Величина МСНС, пг	30,0-31,5	29,0-30,5	28,5-29,0	28,5 і менше
Ступінь анізоцитозу, %	Легкий, 6-15% клітин	Середній, 16-30% клітин	Тяжкий, 31-45% клітин	Надтяжкий, понад 45% клітин
Величина MCV, мкм ³	76-80	66-75	56-65	55 і менше
Ступінь пойкилоцитозу, %	Легкий, 1-5% клітин	Середній, 6-15% клітин	Тяжкий, 16-24% клітин	Надтяжкий, понад 25% клітин

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Ступінь поліхромазії, %	1,6-2,5	2,6-3,5	3,6-4,5	Понад 4,6
Залізо сироватки, мкмоль/л	10,5-12,5	8,5-10,4	6,5-8,4	Менше 6,4
Феритин, мкг/л	10 - 12	7 - 9	4 - 6	3 і менше
Молочна кислота крові, ммоль/л	1,96 ± 0,09	2,89 ± 0,49	3,67 ± 0,51	Понад 4,5
Вільний гістамін плазми, нмоль/г	2,70 – 3,86	3,87 – 4,25	4,26 – 4,99	Понад 5,0
Вільний серотонін плазми, нмоль/г	1,51±0,06	1,61±0,05	1,69±0,07	2,59±0,06
Молекули Середньої маси сироватки крові, о.д./л	0,26±0,001	0,321±0,002	0,3381±0,002	Понад 0,40

Визначення ступеня тяжкості перебігу ЗДА у клінічній практиці за показником концентрації Hb, що застосовується наразі, є досить умовним і часто не відображає клінічний стан хворого. Наш досвід свідчить, що частіше тяжкість стану хворого визначає не стільки ступінь зменшення концентрації Hb, скільки термін за який трапилось зменшення його рівня. Вважаємо за необхідне нагадати, що ті показники нижньої межі концентрації Hb, які рекомендовані Міжнародним комітетом із стандартизації в гематології (ICST, 1989) - для чоловіків не менше 130 г/л, а для жінок - 120 г/л, як нормальні значення, були встановлені у відповідності до методик визначення його концентрації у венозній крові. В Україні у повсякденній практиці концентрацію Hb визначають, за звичай, у капілярній крові, де цей показник є вищий на 10-20%, ніж у венозній. Жінки суб'єктивно легше переносять зменшення концентрації Hb, ніж чоловіки. Очевидно, це можна пояснити вищими базисними показниками концентрації Fe у тканинах людини залежно від статі: у жінок, в середньому, 30-35 мг/ кг, а у чоловіків - 50-55 мкг/ кг маси тіла. Субфебрилітет, який спостерігають у 1-5% хворих на ЗДА, пояснюють не тільки гіпоксією

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

структур терморегуляції головного мозку, а цілком очевидно, що і інтоксикаційною дією на них факторів метаболічних розладів при цьому захворюванні, тобто субфебрилітет є ознакою синдрому метаболічної ендогенної інтоксикації при ЗДА. Вважаємо за доцільне виділяти надтяжкий ступінь перебігу ЗДА, який характеризується виразними клінічними проявами сидеропенії, значними порушеннями метаболізму та явищами ендогенної метаболічної інтоксикації.

Розділ 4. КЛІНІЧНА КАРТИНА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ

Клінічні прояви ЗДА складаються із загальних симптомів анемії, які обумовлені гемічною гіпоксією, ознак тканинного ДЗ (сидеропенічного синдрому) та метаболічних порушень (синдром ендогенної метаболічної інтоксикації). Наводимо дані власного спостереження щодо поширеності тих чи інших симптомів у хворих на ЗДА (табл. 6).

Таблиця 6

Симптоми клінічного поліморфізму ЗДА у обстежених

Симптом	легкий перебіг		середній перебіг		тяжкий перебіг		надтяжки й перебіг		Всього обстежено	
	Абсолютна кількість випадків (n=20)	%	Абсолютна кількість випадків (n=25)	%	Абсолютна кількість випадків (n=30)	%	Абсолютна кількість випадків (n=14)	%	Абсолютна кількість випадків (n=89)	%
I. СИМПТОМИ АНЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ										
1.1. Задишка при фізичних навантаженнях	8	40%	25	100%	30	100%	14	100%	81	91%
1.2. Тахікардія	11	55%	25	100%	30	100%	14	100%	80	89,9%
1.3. Артеріальна гіпотонія	14	70%	20	80%	25	83,33%	12	85,71%	71	79,76%
1.4. Головокружіння та запаморочення	13	65%	23	92%	30	100%	14	100%	80	89,9%
1.5. Біль у ділянці серця	12	60%	22	88%	29	96,67%	14	100%	77	86,52%
1.6. Парестезії у кінцівках	7	35%	14	56%	29	96,67%	14	100%	64	71,91%

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА І ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

1.7. Набряки кінцівок	2	10 %	7	28 %	20	66,67 %	13	92,86 %	42	47,19 %	
1.8. Блідість шкіри	18	90 %	25	100 %	30	100 %	14	100 %	87	97,75 %	
II. СИМПТОМИ СИДЕРОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ											
2.1. Втомлюваність	18	90 %	25	100 %	30	100 %	14	100 %	87	97,75 %	
2.2. Зниження пам'яті	17	85 %	25	100 %	30	100 %	14	100 %	85	95,51 %	
2.3. М'язева слабкість	17	85 %	23	92 %	30	100 %	14	100 %	84	94,38 %	
2.4. Головний біль	2	10 %	5	20 %	28	93,33 %	14	100 %	49	55,06 %	
2.5. Спотворення смаку	1	5 %	2	8 %	10	33,33 %	11	78,57 %	24	26,97 %	
2.6. Випадіння волосся	1	5 %	2	8 %	4	13,33 %	8	57,14 %	15	16,85 %	
2.7. Ламкість нігтів	1	5 %	2	8 %	4	13,33 %	9	42,86 %	10	11,24 %	
2.8. "Заїди"	-	-	1	4 %	3	10 %	6	42,86 %	10	11,24 %	
2.9. Спотворення нюху	-	-	-	-	3	10 %	4	28,57 %	7	7,87 %	
2.10. "Блакитні" склери	-	-	-	-	4	13,33 %	14	100 %	18	20,22 %	
2.11. Гіпо- або анацидний гастрит	5	25 %	18	72 %	30	100 %	14	100 %	67	75,28 %	
2.12. Сухість шкіри	2	10 %	8	32 %	21	70 %	14	100 %	45	50,56 %	

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

2.13. Нічний енурез, невтримання сечі	-	-	-	-	2	6,67 %	2	14,2 9%	4	4,4 9%
2.14. Утруднення ковтання	-	-	-	-	2	6,67 %	3	21,4 2%	5	5,6 2%
2.15. Щеміння язика	-	-	-	-	-	-	3	21,4 2%	3	3,3 7%
ІІІ. СИМПТОМИ СИНДРОМУ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ										
3.1. Втомлюваність	18	90 %	25	100 %	30	100 %	14	100 %	87	97, 75 %
3.2. Зниження пам'яті	17	85 %	25	100 %	30	100 %	14	100 %	85	95, 51 %
3.3. Головний біль	2	10 %	5	20 %	28	93,33 %	14	100 %	49	55, 06 %
3.4. Субфебрилітет	-	-	-	-	1	3,33 %	4	28,5 7%	5	5,6 2%
3.5. Тахікардія	11	56 %	25	100 %	30	100 %	14	100 %	80	89, 89 %

Як видно із даних, що наведені в табл. 6, провідними скаргами та клінічними ознаками у хворих з легким перебігом ЗДА є втомлюваність, зниження пам'яті, м'язева слабкість, біль у ділянці серця, головокружіння та запаморочення, блідість шкіри, артеріальна гіпотонія. У всіх обстежених нами пацієнтів, які мали перебіг ЗДА середнього ступеня тяжкості, відмічалися задишка при фізичних навантаженнях, тахікардія, блідість шкіри, мали місце інші симптоми анемічної гіпоксії. У порівнянні з хворими, що мали легкий перебіг ЗДА, у означених пацієнтів були більш виразними ознаки сидеропенії та метаболічної інтоксикації. У хворих з тяжким перебігом ЗДА окрім скарг і ознак, які обумовлені анемічною гіпоксією, спостерігали широкий спектр симптомів сидеропенічного синдрому на фоні виразних проявів метаболічної інтоксикації. Вважаємо за доцільне окремо виділяти форму ЗДА з надтяжким перебігом, для якої є властивими виразні клінічні прояви анемічної гіпоксії, сидеропенії та симптоми метаболічної інтоксикації, які поєднуються із значними розладами обміну речовин у організмі.

Загальні симптоми анемії - запаморочення, слабкість, головний біль (частіше у вечірній час), задишка, відчуття серцебиття, схильність до непритомностей, особливо в задушливих помешканнях, іноді - миготіння

"мушок" перед очима (як наслідок невисокого рівня артеріального тиску), часто спостерігається помірне підвищення температури, нерідко турбує сонливість вдень і погане засинання вночі. Іноді відзначається відчуття тяжкості в епігастральній ділянці живота, погіршення апетиту, диспептичні симптоми, нудота, метеоризм, затвердіння або схильність до діареї. Внаслідок поганого кровопостачання шкіри хворі гіперчутливі до холоду. Виразність цих скарг залежить від адаптації до анемії. Чоловіки переносять анемію гірше, ніж жінки, а люди похилого віку - тяжче, ніж молоді. Кращій адаптації сприяє повільний темп анемізації.

У людей похилого віку хворих на ішемічну хворобу серця наростання анемії може провокувати більш часті приступи стенокардії (своєрідне нагадування хворому про необхідність перевірити рівень Hb). За наявності вираженої анемізації у хворих можуть з'являтися або збільшуватися ознаки серцевої недостатності (анемічне серце). Втім, відзначають і позитивний вплив анемії на перебіг ішемічної хвороби серця: у цих хворих знижується схильність до тромбозів. Визнається негативний вплив анемії на психіку людини. Хворим на ЗДА є властивою дратівливість, знервованість, плаксивість, зниження пам'яті й уваги.

Сидеропенічний синдром. Оскільки Fe входить до складу багатьох ферментів (цитохромів, пероксидаз, сукцинатдегідрогенази тощо), то його дефіцит викликає зниження активності означених ферментів та розлад нормального перебігу метаболічних процесів у організмі. Сидеропенія, що виникає у хворих на ЗДА, сприяє розвитку різноманітних симптомів. Згрупуємо прояви нестачі Fe у організмі людини.

1. Зміни м'язового апарату. Нестача міоглобіну і дихальних ферментів в м'язах збільшує м'язеву слабкість і спричинює швидку стомлюваність (звідси і назва - "бліда німеч"). У дітей та підлітків наявність ЗДА супроводжується затримкою росту і фізичного розвитку. Внаслідок ослаблення сфінктерів з'являються імперативні позиви на сечовипорожнення, неможливість утримувати сечу при сміху, кашлі, а у дівчаток іноді спостерігають нічне неутримання сечі (енурез).

2. Зміни шкіри та її придатків. При ДЗ наявна сухість і лущіння шкіри. Шкіра стає в'ялою, схожою на пергамент, на ній легко утворюються тріщини. Виникають тріщини анального отвору, зустрічаються тріщини в куточках рота, на стопах, долонях тощо. Волосся внаслідок ДЗ стає тьмяним і ламким ("січеться"), рано сивіє і посилено випадає. У 20-25% хворих на ЗДА відзначаються зміни нігтів: потончення, ламкість, поперечна посмугованість, іноді ложкоподібна увігнутість (койлоніхія). Койлоніхія є ознакою тривалого та глибокого ДЗ.

3. Зміни слизових оболонок травного тракту. При огляді рота і ротової порожнини у 10-15% хворих зустрічаються тріщини в куточках рота, "заїди" (cheilosis); ерозії (ангулярний стоматит). Може спостерігатись

підвищена схильність до пародонтозу і карієсу. Глосит у хворих на ЗДА буває рідко (біля 10% випадків). При його наявності хворі скаржаться на відчуття розпирання в язиці, його щеміння, почервоніння кінчика язика, а у подальшому розвивається атрофія сосочків.

4. Зміни сприймання запахів. У частини хворих виникає пристрасть до незвичайних запахів: бензину, гасу, газетного паперу, мазуту, ацетону, лаків, гуталіну, нафталіну, сирії землі після дощу і, навіть, запаху нових гумових галош. Така пристрасть не завжди є безболісною для хворого.

5. Зміни сприймання смаку (рiса chlorotica) найчастіше зустрічається у дітей і підлітків і виражається в нескоримому бажанні до поїдання чогонебудь не- або малоїстівного: землі (геофагія), крейди, зубного порошку, вугілля, глини, піску, льоду (пагофагія), крохмалю (амілофагія), сирого тіста, фаршу, крупів, насіннячка. Нерідко у хворих з'являється просте прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми, як правило, швидко зникають після призначення прийому препаратів Fe.

6. Зміни слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів. ДЗ супроводжується розвитком хронічного атрофічного риніту типу озени, атрофічного фарингіту, схильністю до розвитку хронічного атрофічного трахеїту та бронхіту.

7. Зміни слизової органу зору. "Симптом синіх склер" описаний У.Ослером у 1908 р., а потім був забутий і лише в 1971 р. Hall знову звернув на нього увагу широкого загалу лікарів. Синювате забарвлення склер виявляють в 87% хворих на ЗДА, що дозволяє вважати цей симптом навіть більш важливим, ніж наявність блідості. Синюватість склер пов'язана з тим, що при ДЗ порушується гідроксилування проліну і лізину, що потім призводить до порушень синтезу колагену. Саме з цієї причини через потончені склери починають просвічуватись судинні сплетіння chorioidea, що і створює ефект "синяви" склер.

8. Симптоми, які виникають внаслідок змін травного тракту:

а) сухість слизової стравоходу, атрофія її, спастичний стан верхнього відділу стравоходу призводять до сидеропенічної дисфагії - синдром Пламмера-Вінсона (Plummer-Vinson). Як результат атрофії слизової оболонки стравоходу, що розташована нижче персневидного хряща гортані, у хворих на ЗДА відзначаються хворобливі порушення акту ковтання - утруднення проходження їжі по стравоходу. Особливо утруднене проковтування сухої їжі у вечірні години доби та при перевтомленні. Означений синдром зустрічається не часто, приблизно у 5% хворих на ЗДА, в основному, у жінок. Припущення про більшу частоту раку стравоходу у осіб з синдромом Пламмера-Вінсона не підтвердилося;

б) порушення тканинного дихання призводить до поступово прогресуючої атрофії слизової оболонки шлунка і розвитку атрофічного

гастриту, зниженню шлункової секреції аж до ахілії. Такий гастрит є не причиною, а наслідком тривалого ДЗ у організмі хворих на ЗДА.

9. Зміни терморегуляції. Іноді в хворих на ЗДА реєструється постійний субфебрилітет. Інших причин для його виникнення, окрім ДЗ, не знаходять, але, на наш погляд, означений симптом є ознакою виразної ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА. Очевидно, він може бути обумовлений порушенням діяльності структур терморегуляції в умовах накопичення фізіологічно активних сполук.

10. Дистрофічні зміни внутрішніх органів. Результатом метаболічних та ферментних порушень за ДЗ і наслідком анемічної гіпоксії є дистрофічні зміни у внутрішніх органах. Насамперед, це вторинна анемічна сидеропенічна міокардіодистрофія. Її проявами можуть бути: розширення межі перкуторної тупизни серця вліво, посилення першого тону на верхівці, зміни реполяризації за даними ЕКГ. Велоергометрична проба у хворих на ЗДА, як правило, указує на зниження порога фізичного навантаження (зниження ST на 1 мм і більше у ході проведення навантаження ходьбою). Деякі хворі припиняють пробу через слабкість і наявність задишки.

Сучасні дослідники, застосовуючи Ехо-КГ у обстежених хворих на ЗДА, знаходили при цьому захворюванні ознаки гіпертрофії міокарда, частіше - міжшлуночкової перегородки. Такі зміни пов'язують з роботою серця при анемії в гіпердинамічному режимі (компенсаторне підвищення частоти скорочень серцевого м'яза, серцевого викиду, обсягу циркуляції і швидкості кровотоку).

12. Зміни системи імунітету. ДЗ негативно відбивається на функціонуванні імунокомпетентної системи і низці захисних чинників організму. У хворих на ЗДА знижується рівень лізоциму, В-лізінів, комплементу, деяких імуноглобулінів. Порушується фагоцитарна активність нейтрофілів і клітинна ланка імунітету (спостерігається зниження кількості Т- і В-лімфоцитів). Означені порушення сприяють більш високій інфекційній захворюваності хворих на ЗДА.

Синдром ендогенної метаболічної інтоксикації виникає у хворих на ЗДА внаслідок тривалого порушення перебігу метаболічних процесів і є неспецифічним. Внаслідок анемічної гіпоксії та сидеропенії в тканинах відбувається розбалансування синтезу, депонування, вивільнення та інактивації таких фізіологічно активних сполук як молекули середньої маси, молочна і піровиноградна кислоти, гістамін, серотонін, гепарин, виникає розбалансування перебігу процесів енергетичного обміну, вторинні порушення метаболізму мікроелементів тощо, що в цілому негативно відбивається на функціональному стані тканин, органів і систем організму. Клінічними проявами синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА є швидка втомлюваність, слабкість, розлади терморегуляції, порушення смаку і нюху, психоемоційні розлади тощо.

Розділ 5. СЕМІОТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ

При фізикальному обстеженні звертають на увагу блідість шкірних покривів і слизових оболонок, тахікардія та "анемічний" серцевий ритм. Блідість може бути з зеленуватим відтінком. Звідси стародавня назва ЗДА - "хлороз", яка була введена Варендалем ще в XVII столітті. Іноді блідість шкіри скоріше має колір жовтуватого воску. Зрідка жовтуватий відтінок відмічається тільки навколо рота - "жовті вуса хлоротиків" (симптом Гено де Мюссі). Рум'янець на щоках, як правило, не є характерним для хворих на залізодефіцитну анемію. Деякі автори, однак, звертали увагу на легко виникаючий рум'янець на щоках за так званого "квітучого блілого знесилення" - головним чином у жінок із дуже ніжною шкірою. Звертають увагу, що тим більш показовою є блідість шкіри та слизових оболонок у хворих.

При огляді волосс'я і нігтів можна виявити ознаки дефіциту заліза, про які згадувалося вище.

Дослідження серцево-судинної системи дозволяє виявити схильність до тахікардії і гипотонії. Тони серця досить звучні, іноді I тон на верхівці серця є підсиленим. За виразної анемії можлива поява додаткових тонів у діастолу. Функціональний систолічний шум відзначається в більшості хворих із анемією, він вислуховується над усією поверхнею серця з максимумом звучання в другому міжреберному проміжку зліва, у точці Боткіна і на верхівці. Однак, як правило, незважаючи на появу систолічного шуму, звучність I тону при цьому не змінюється. Дуже часто на вийних венах вислуховується безупинний шум, так зване "венозне дзижчання" ("шум дзиги", "шум черниць"). Означені симптоми пов'язують із зниженням "в'язкості крові". Назву симптому "шум черниць" одні автори пояснювали великою частотою ЗДА у черниць (тривалі пости, гіподинамія, самітницький спосіб життя тощо), іншим же цей шум нагадував протяжний тихий спів черниць у церкві. Як приклад супервтонченої діагностики анемії у клініцистів минулого можна навести опис такого прийому при проведенні обстеження хворого: якщо прикласти стетоскоп до закритого ока хворого на анемію, то можна вислухати ледь відчутний шум, що дзижчить, у систолу, та слабшає при натисканні на сонну артерію із того ж боку. Можлива поява набрякання гомілок і стоп, рідше - туловища ("кров стає водянистою, а сироватка набуває особливої схильності до випотівання у клітковину").

Явища серцевої недостатності, як правило, виражені помірно і не перевищують II стадії. Тахікардія, що спостерігається в хворих на анемію, не завжди пов'язана із серцевою недостатністю, а є ознакою компенсаторно-приспосувальних реакцій організму, спрямованих на збільшення хвилинного викиду серця і поліпшення постачання тканин киснем. Однак, при тривалій анемії є можливим виснаження фізіологічних резервів міокарда – розвивається його дистрофія з ознаками застійної серцевої недостатності.

При ЕКГ-дослідженні відзначають дифузні зміни у міокарді, зниження вольтажу зубців Р і Т, інверсію зубця Т, рідше зсув інтервалу ST нижче ізоелектричної лінії. Характерною зміною у хворих на ЗДА при ЕКГ-дослідженні вважається виявлення подовження електричної систоли серця (інтервал QT). На ФКГ у більшості хворих відзначається зміна тривалості механічної систоли серця, поява III і IV тонів, систолічний шум, частіше на верхівці. Перераховані зміни ЕКГ і ФКГ зникають по мірі підвищення концентрації гемоглобіну у крові. При дослідженні травного тракту хворого з анемією звертають увагу на гладенькі сосочки язика, явища глосита, атрофію слизової оболонки глотки. Синдром порушеного всмоктування проявляється здуттям живота, частими випорожненнями, змінами копрограми. При фіброгастродуоденоскопії виявляють атрофічні зміни слизової оболонки шлунка різного ступеня виразності.

Зміни з боку травного тракту у хворих на ЗДА обумовлені не тільки ДЗ, але і шунтуванням крові зі зменшенням кровопостачання органів.

Тривалий і важкий перебіг анемії може супроводжуватися функціональною недостатністю печінки. На фоні анемічної гіпоксії виникає гіпоальбумінемія, гіпопротромбінемія, гіпоглікемія, як наслідок зниження синтетичної функції печінки.

Із інших симптомів варто згадати зміни з боку статевої системи. У жінок розвиваються порушення менструального циклу, причому зустрічаються як менорагії, так і олігоменорея. У чоловіків нерідко буває ослаблення лібідо і зниження потенції, різного ступеню виразності порушення фертильності.

Таким чином, для ЗДА є властивими різноманітні клінічні прояви, оскільки важко назвати таку систему організму, яка б не потерпала внаслідок анемічної гіпоксії, сидеропенії та вторинних метаболічних порушень при цьому захворюванні.

Розділ 6. ДІАГНОСТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ

Діагностика ЗДА є водночас як простою так і доволі складною. Простою - тоді, коли лікар володіє достатнім досвідом і знаннями класичного та атипових варіантів клінічного перебігу цього захворювання, сучасними методами діагностики. Складною - у випадках, коли ЗДА перебігає під маскою інших захворювань чи проявом інших захворювань одним із основних симптомів є гіпохромна анемія. Як показує досвід, лікарі часто припускаються помилок при встановленні діагнозу, трактуванні аналізу крові.

6.1. Сучасні методи лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії.

На теперішній час лабораторна діагностика ЗДА базується на дослідженні картини периферичної крові з вивченням морфології еритроцитів, визначенні показників метаболізму Fe та ряду інших параметрів (див. табл. 7).

Таблиця 7

Основні методи лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії

1.	Загальний розгорнутий аналіз крові з дослідженням морфології та індексів еритроцитів
1.0	Гемоглобінометрія.
1.1	Еритроцитометрія.
1.2	Гематокритне число.
1.3	Індекси еритроцитів.
1.3.1	Колірний показник.
1.3.2	Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH).
1.3.3	Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC).
1.3.4	Середній об'єм еритроцитів (MCV).
1.3.5	Середній діаметр еритроцитів.
1.3.6	Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW).
1.4	Ретикулоцити та ретикулоцитарна формула.
1.5	Оцінка ефективності еритропоезу.
2.	Визначення показників метаболізму заліза
2.1	Залізо сироватки крові.
2.2	Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові.
2.3	Латентна залізовв'язуюча здатність сироватки крові.

2.4	Коефіцієнт насичення залізом трансферину. Вміст трансферину у сироватці крові.
2.4.1	Рівень розчинних в плазмі трансферинових рецепторів.
2.5	Рівень феритину у сироватці крові.
2.6	Рівень гепсидину у сироватці крові
2.6.1	Рівень гепсидину у сечі
2.7	Десфераловий тест.
2.8	Дослідження харкотиння та промивних вод бронхів на гемосидерин.
2.9	Радіологічні методи вивчення всмоктування та кінетики заліза.
2.10	Аналіз сечі на гемосидерин та гемоглобін.
2.11	Методи спектрального аналізу вмісту заліза та інших елементів в біологічних рідинах
2.11.1	Рентген - флюоресцентний аналіз.
2.11.2	Атомно - абсорбційна спектроскопія.
2.11.3	Нейтронно - активаційний аналіз.
3.	Стернальна пункція з дослідженням мієлограми та фарбуванням мазків кісткового мозку на залізо
3.1	Метод Perls з лазуром берлінським
3.2	Метод з турбулевим синім
3.3	Реакції з утворенням сульфідів заліза
3.4	Фарбування на залізо у поєднанні із ШИК-реакцією
4.	Визначення вмісту протопорфіринів в еритроцитах

Як видно із даних, що наведені в табл. 7, існує ряд показників, які можуть допомогти верифікувати діагноз ЗДА, але тільки комплексний підхід до діагностики, ретельний аналіз отриманих результатів з обов'язковим урахуванням особливостей клінічного перебігу захворювання дозволяють встановити правильний діагноз. Опис основних лабораторних методик, які застосовують при установленні діагнозу ЗДА та проведенні диференційної діагностики, інтерпретацію результатів лабораторних методів обстеження хворих наводимо нижче.

6.1.1. Вивчення морфології еритроцитів.

Морфологію еритроцитів вивчають з допомогою світлової мікроскопії в нативних препаратах та в фарбованих мазках крові. В клінічній лабораторній практиці перевагу віддають останньому методу.

Техніка приготування мазків крові.

На сухе чисте лабораторне скло наносять краплю крові за допомогою скляної палички чи безпосередньо із місця уколу пальця. Лишаючи скло в горизонтальному положенні, за допомогою чистого шліфованого скельця розмазують краплю крові по поверхні, тримаючи шліфоване скло під кутом 45° . Не рекомендується натискати на шліфоване скельце, оскільки це може спричинити травмування формених елементів крові. Приготовані мазки сушать без підігріву, проводять маркірування (простий олівець). Доброї якості мазок має бути не товстим, рожево-жовтуватого кольору, достатньої величини в довжину та ширину, закінчуватися "віничком".

Фіксація мазків.

Реактиви для фіксування мазків: метиловий спирт х. ч. або розчин еозинметиленового синього за Май-Грюнвальдом.

Висушені мазки кладуть в контейнер, який опускають в кювету із фіксатором на 5-10 хв., потім виймають та ставляють у спеціальний штатив для висихання.

Методика фарбування мазків крові за Нохтом.

Висушені фіксовані мазки занурюють в кювету з робочим розчином (техніку приготування розчину наведено нижче), або розміщують на горизонтальні скляні "рейки" мазком ввєрх та наливають шар робочого розчину фарби (3-4 мл на мазок) на строго певний проміжок часу підібраний для кожного розчину. Фарбу змивають. Висушують мазки на повітрі.

Реактиви для фарбування мазків за Нохтом.

1. Основний розчин азуру II: 1,0 г фарби розчиняють в 1000 мл дистильованої води. Залишають в склянці із темного скла на 12-15 днів при кімнатній температурі, після чого використовують.

2. Основний розчин еозину калію: 1,0 фарби розчиняють в 1000 мл дистильованої води. Залишають в склянці із темного скла при кімнатній температурі на 12-15 днів, після чого використовують.

3. Суміш Вейзе (фосфатний буфер pH 7,4-7,5): змішують 0,49 г калію фосфату однозаміщеного безводного (KH_2PO_4) та 0,909 г натрію фосфату двохзаміщеного безводного (Na_2HPO_4), розчиняючи в 1000 мл дистильованої води.

4. Розчин азур-еозину: перед вживанням змішують 25,0 мл основного розчину азуру II, 20,0 мл основного розчину еозину калію та 55 мл буферного розчину.

Методика фарбування мазків крові за Паппенгеймом.

Сухі нефіксовані мазки занурюють в кювету з розчином Май-Грюнвальда на 3-5 хвилин, або розміщують на "рейках" і заливають тонким шаром фарби на 1 хвилину, додають дистильовану воду, проподоскуючи мазки. Мазки занурюють (або наливають на мазок) в азур-еозінову фарбу за Нохтом на 8-15 хвилин. Промиті мазки висушують на повітрі.

Реактиви для фарбування мазків за Паппенгеймом.

1. Розчин еозін-метиленового синього за Май-Грюнвальдом: 1,0 г сухої фарби розчиняють в 1000 мл метилового спирту. Відстоюють 4-5 днів, після чого використовують.

2. Робочий розчин азур-еозіну за Нохтом.

Методика фарбування мазків крові за Романовським-Гімзі.

Технічно виконується як і фарбування за Нохтом. Використовують готовий розчин Романовського-Гімзи, котрий перед вживанням розводять наступним чином: 1 крапля фарби на 1,0 мл дистильованої води. Час фарбування встановлюють шляхом проб для кожної серії, фарбника (від 25 до 40 хвилин). Приступають до вивчення морфології еритроцитів за допомогою імерсійної системи мікроскопа. Морфологічне дослідження еритроцитів проводять при збільшенні $\times 90$ застосовуючи олійну імерсію. Підраховують кількість еритроцитів в 10 мікроскопічних полях зору (в нормі 10 полів зору містять близько 100-160 клітин) в різних ділянках мазка крові, звертають увагу на форму, структуру еритроцитів, визначають наявність та ступінь виразності анізоцитозу, пойкилоцитозу, поліхромазію та патологічні включення в еритроцитах, отриманий результат ділять на 10 і отримують середню кількість еритроцитів, які відрізняються від нормальних значень ступенем фарбування, розмірами та формою.

Під гіпохромією розуміють стан еритроцитів, за якого центральна ділянка просвітлення сягає понад $\frac{1}{3}$ поперечника всієї клітини. В нормі (нормохромія) гіпохромних клітин 0-5%. Віділяють три ступені вираженості гіпохромії: легку – 6-15% еритроцитів, середню – 16-30%, важку- понад 30%. Ступінь гіпохромії корелює з показником середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (МСНС). Для нормохромії є властивою величина показника МСНС 31,5-36,0%. Для легкого ступеня гіпохромії властивий показник МСНС 30,0-31,5%, для середнього ступеня – 29,0-30,0%, а для важкого – менше ніж 29,0%.

Під анізоцитозом розуміють стан еритроцитів, за якого спостерігають відмінності у розмірах еритроцитів при дослідженні мазка крові. Віділяють три ступені вираженості анізоцитозу: легку – 6-15% еритроцитів, середню – 16-30%, важку- понад 30%. Виділяють мікроцити, нормоцити, макроцити та мегалоцити. Ступінь анізоцитозу еритроцитів корелює з показником середнього об'єму еритроцитів (МСV).

Під пойкилоцитозом розуміють стан еритроцитів, за якого спостерігають зміни їх форми. Пойкілоцитоз може супроводжуватися самою різноманітною зміною форми еритроцитів: сфероцити, акантоцити, стоматоцити, еліптоцити, овалоцити, шистоцити, реп'яхоподібні, мішенеподібні, серпоподібні, краплеподібні тощо. Віділяють три ступені вираженості пойкилоцитозу: легку – 1-5% еритроцитів, середню – 6-15%, важку- понад 15%.

Під поліхромазією розуміють стан еритроцитів, за якого в мазках периферичної крові зустрічаються названі клітини різного ступеня інтенсивності фарбування. Кількість поліхроматофільних (мають сіро-блакитний колір) підраховують в 10 мікроскопічних полях зору і вираховують середнє значення показника. Віділяють три ступені вираженості поліхромазії: легкий – у жінок 2,0-4,0% та у чоловіків 1,6-2,5% еритроцитів, середній – відповідно 4,1-6,0% та 2,6-3,5%, тяжкий- понад 6% та 3,6%.

6.1.2. Еритроцитометрія

Для виміру діаметру еритроцитів в фарбованих мазках крові застосовують уніфікований мікроскопічний метод з використанням окуляра-мікрометра. Результати дослідження представляють у вигляді еритроцитометричної кривої (крива Прайс- Джонса), відкладаючи на осі ординат— відсоток еритроцитів із певним діаметром. При необхідності вираховують показник середнього розміру еритроцитів.

Клінічне значення: Результати еритроцитометрії є важливим показником для уточнення характеру анемії. Так, для залізодефіцитної анемії є властивим зрушення еритроцитометричної кривої вліво, має місце мікроцитоз. Збільшення відсотку мікроцитів є властивим для спадкового мікросфероцитозу, отруєння свинцем, таласемії. Збільшення відсотку макроцитів може бути ознакою макроцитарної анемії, що обумовлена дефіцитом вітаміну В₁₂ або/та фолієвої кислоти. Кількість макроцитів при даній патології сягає до 50% і більше, можуть виявитися і мегалоцити (діаметр понад 12 мкм). Макроцитоз спостерігають при алкоголізмі, дифузних ураженнях печінки.

У здорових людей еритроцити залежно від діаметру розподіляються таким чином: нормоцити (діаметр 7,0-8,0 мкм) - 68%, мікроцити - (діаметр 6,9 та менше) - 15,2%, макроцити - діаметр 8,0 мкм та більше - 16,8%.

Слід зауважити, що в період активації компенсаторно-приспосовних механізмів адаптації організму до гіпоксії у хворих на анемії, зростає кількість макроцитів, як відображення механізмів направлених на збільшення кількості переносників кисню - еритроцитів та вмісту в них білка-гемоглобіну, виснаження ж цих механізмів призводить до появи мікроцитозу.

6.1.3. Визначення гематокриту

Гематокритне число, як показник, дає уяву про співвідношення між об'ємами плазми та форменими елементами крові (в основному еритроцити). Гематокритне число відображує об'єм еритроцитів в крові, отриманий після центрифугування крові.

Методика визначення за допомогою уніфікованого методу з використанням центрифуги

Попередньо оброблені антикоагулянтном та висушені спеціальні скляні капіляри заповнюють кров'ю із пальця чи вени на 7/8 довжини. Закупорюють із одного боку спеціальною пастою чи пластиліном, розміщують в ротор центрифуги та центрифугують 5 хвилин при 8000 об./хв. За спеціальною шкалою, що додається до центрифуги МЦГ-8, визначають гематокритне число.

Нормальні значення гематокритного числа венозної та капілярної крові становлять: для чоловіків - 0,40- 0,48, а для жінок - 0,36-0,42.

Клінічне значення: Показник використовують для оцінки ступеня виразності анемії чи еритроцитозу, оскільки він відображує гемоконцентраційні зрушення. Знижується при гемоділюції. Використовують показник гематокритного числа для розрахунків величин, що відображають різні характеристики еритроцитів: середній об'єм, середня концентрація гемоглобіну, а також для більш точного ведення розрахунків при визначенні цілого ряду біохімічних показників.

6.1.4. Діагностичне значення індексів еритроцитів

В клінічній практиці дуже широко використовують розрахункові показники, що відображають фізично-хімічні властивості еритроцитів.

Колірний показник.

Цей індекс відображує відносний вміст гемоглобіну в еритроцитах, його визначають за формулою:

КП= Концентрація гемоглобіну (г/л): три перші цифри кількості еритроцитів (млн.)

Так, наприклад, якщо вважати, що в нормі у 100 мл крові міститься гемоглобіну 16,7% або 167 г/л та 5 млн/л еритроцитів, то колірний показник буде дорівнювати 1,0.

Клінічне значення. За величиною колірного показника прийнято розподіляти анемії на гіпохромні (колірний показник 0,88 та менше), нормохромні (0,89- 1,1) та гіперхромні (0,12 та вище). Виражена гіпохромія властива для глибоких залізодефіцитних станів, помірна— для залізодефіцитної анемії, вторинних анемії, обумовлених пухлинами, дефіцитом міді та іншими мікроелементами, інфекційними та запальними

процесами, а також спостерігається при вагітності, свинцевому отруєнні, порушеннях обміну порфіринів тощо.

Нормохромні анемії спостерігають при гемолітичних станах, лейкозах, гострих кровотечах, захворюваннях печінки, колагенозах, мікседемі, уремії тощо.

Гіперхромні— при анеміях, що обумовлені порушеннями синтезу ДНК та РНК (мегалобластні анемії), рефрактерних анеміях та інших формах МДС тощо.

Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (МСН)

Показник відображає реальну кількість гемоглобіну в 1 еритроциті в пікограмах (пг). Визначають шляхом поділу концентрації гемоглобіну в 1 мкл крові на кількість еритроцитів в 1 мкл крові.

Нормальне значення МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin) складає 24-33 пг.

Клінічне значення. Зниження показника МСН відображає гіпохромію та може спостерігатися при залізодефіцитних станах, збільшення його є властивим для макро- та мегалоцитарних анемій.

Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (МСНС)

Показник відображає ступінь насичення одного еритроцита гемоглобіном у відсотках. Вираховується МСНС (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) шляхом поділу концентрації гемоглобіну в г/100 мл на гематокритне число та множення на 100.

Нормальні значення МСНС коливаються в межах 31,5-36%.

Клінічне значення. Зменшення показника відображає гіпохромію і є властивим для залізодефіцитної та інших гіпохромних анемій, спостерігається також при макро- та мегалоцитарних анеміях, коли об'єм еритроцитів непропорційно збільшений відносно до збільшення насичення еритроцитів гемоглобіном.

Середній об'єм еритроцитів (МСV)

Показник є важливим для діагностики різних форм анемій, вираховується МСV (Mean Corpuscular Volume) шляхом поділу гематокритного числа на загальну кількість еритроцитів в 1 мкл крові. Нормальне значення показника МСV складає 75-95 мкм³.

Клінічне значення. Підвищення показника спостерігають при спадковому мікросфероцитозі, макро- та мегалоцитарних анеміях, алкоголізмі, захворюваннях печінки, а зниження - при таласемії та мікроцитарних анеміях.

Середній діаметр еритроцитів

Вираховують показник шляхом множення кожного відсотка клітин з певним діаметром на його значення в мкм, зведеним до суми цих поділів та множення на 100.

Нормальна величина показника рівна $7,55 \pm 0,099$ мкм.

Клінічне значення. Зниження показника спостерігають при залізодефіцитній та інших мікроцитарних анеміях, а підвищення - при мегалобластних анеміях.

6.1.5. Визначення кількості та вивчення морфології ретикулоцитів

Ретикулоцити - це молоді еритроцити, що утворюються після втрати нормобластами ядер. За Гейльмейером (1938) виділяють 5 ступенів зрілості ретикулоцитів, залежно від їх дозрівання за наявністю ретикулофіламентозної субстанції, що є залишком агрегації рибосом та мітохондрій, яку виявляють при суправітальному фарбуванні основними фарбниками (метиленовий синій, діамантовий крезиловий синій, азур I або азур II): 0 ступінь - ядромісткі еритроїдні клітини з густою ретикулоцитарною сіткою навколо пікнотичного ядра; I ступінь - еритроцити з густою кулеподібною ретикулоцитарною сіткою в центрі клітини; II ступінь - еритроцити з менш густою ретикулоцитарною сіткою, яка поширена на всю цитоплазму; III ступінь - еритроцити із шматками ретикулоцитарної сітки в окремих частинах цитоплазми; IV ступінь - еритроцити з поодинокими нитками чи зернами ретикулоцитарної сітки у окремих участках цитоплазми.

У дорослої людини міститься від 2 до 10 ретикулоцитів на 1000 еритроцитів, причому в нормі зустрічаються тільки ретикулоцити III та IV ступеню зрілості у співвідношенні відповідно 1/3 : 2/3. Посилена регенерація еритроїдного паростка супроводжується збільшенням кількості ретикулоцитів, причому з'являються ретикулоцити 0, I, II ступенів зрілості. Це явище називають лівим зрушенням ретикулоцитарного ряду.

Визначення кількості ретикулоцитів проводять за допомогою мікроскопії спеціально фарбованих мазків та використовуючи фарбники, що дозволяють виявити ретикулофіламентозну субстанцію.

Фарбники:

№1. Насичений розчин діамантового крезинового синього в абсолютному спирті (для приготування абсолютного спирту 96° етанол витримують у декількох змінах прокаленого мідного купоросу), беруть 1,2 г фарбника на 100,0 мл абсолютного спирту.

№2. Розчин азуру I (азур I - 1,0 г, амонію оксалат 0,4 г, натрію хлорид 0,8 г, етанол 96° - 10 мл, вода дистильована 90 мл). Розчин фарбника в закритому флаконі на 2-3 дні розміщують в термостат при 37° С і

періодично енергійно збовтують. Охолоджують та фільтрують крізь паперовий фільтр, зберігають в посуді із темного скла. При зберіганні поява осаду зобов'язує знову профільтрувати розчин.

№3. Розчин азуру ІІ (азур ІІ 1,0 г, натрію цитрат 5,0 г, натрію хлорид 0,4 г, дистильована вода 45,0 мл). Розчин розміщують в термостат при 37° С на 2 доби, періодично збовтуючи. Охолоджують, фільтрують, зберігають в посуді із темного скла.

Методика приготування мазків на склі для підрахунку кількості ретикулоцитів

На сухе знежирене лабораторне скло скляною паличкою наносять краплю одного із фарбників і предметним скельцем готують із нього мазок, маркуючи цю сторону маркографом. На скло з мазком фарби наносять краплю крові і готують із неї тонкий мазок. Розміщують мазки у вологій камері на 3-4 хвилини, потім сушать на повітрі. В приготованих таким чином мазках еритроцити фарбуються в жовто-зеленуватий колір, а ретикулофіламентозна субстанція ретикулоцитів у синій чи синьо-фіолетовий.

Фарбування в пробірці

Метод 1. В пробірку вносять 0,05 мл розчину фарбника азур ІІ та 0,2 мл крові. Перемішують, залишають на 30 хв. і знову перемішують та готують тонкі мазки.

Метод №2. В пробірку вносять 0,5 мл фарбника азуру І та 5 крапель крові. Пробірку закорковують та експонують 1,5-3 години. Перемішують та готують мазки.

Метод №3. Перед фарбуванням в пробірці готують суміш фарбника 1 краплю діамантового крезилового синього та 4 краплі 1% розчину оксалату калію. Вносять 0,04 мл крові. Суміш перемішують, експонують 30 хвилин, знову перемішують, а потім готують тонкі мазки. Підраховують 1000 еритроцитів і відмічають серед них ретикулоцити.

Клінічне значення. Показник числа ретикулоцитів у крові використовується для оцінки стану еритропоезу, ефективності та адекватності лікування, при проведенні диференційної діагностики анемії. Збільшення кількості ретикулоцитів спостерігають при гемолітичних анеміях, після гострої кровотечі, на 7—10-й день при патогенетично обгрунтованому лікуванні анемії (ретикулоцитарний криз). Зменшення ретикулоцитів спостерігають при апластичних та мегалобластних анеміях.

Фарбування товстої краплі крові

Методика: На нефіксовану, висушену протягом 30-60 хвилин на предметному склі товсту краплю наливають фарбник Романовського-Гімзи. Залишають на 20 хвилин. Потім фарбник обережно зливають, а на препарат наносять нову кількість фарбника на час, що в 1,5 рази перевищує

встановлений оптимальний час для фарбування мазків крові, після чого фарбник знову обережно зливають, препарат промивають водою та кладуть в штатив для висихання. Використовуючи дану методику отримують препарат, де зрілі еритроцити вилуговуються і не виявляються, а від молодих недозрілих еритроцитів (ретикулоцитів та поліхроматофілів) залишаються забарвлені в синьо-фіолетовий колір сіточки.

Клінічне значення. Провивляються декілька полів зору та підраховують кількість забарвлених в синьофіолетовий колір сіточок. Якщо їх до 10 на одне поле зору, то це розцінюють як "поліхромазія один плюс" (P+), якщо їх до 20 - (P++), до 30 - (P+++), та більше 30 - (P++++). Поліхромазія від один плюс (P+) до двох плюс (P++) свідчить про нормальну регенераторну функцію кісткового мозку. "Поліхромазія" три плюс (P+++), та більше свідчить про підвищену регенераторну функцію кісткового мозку. Більш точним показником, по якому судять про регенераторну функцію кісткового мозку є кількість ретикулоцитів (методика визначення наводиться нижче).

Фарбування товстої краплі крові використовують також і для виявлення паразитів в еритроцитах.

6.1.6. Цитохімічні реакції у діагностиці залізодефіцитної анемії.

Цитохімічне визначення заліза

Визначення вмісту Fe в кістковому мозку дає цінну інформацію для оцінки накопичення Fe в організмі. Однією із класичних методик виявлення неорганічного Fe є метод Perls із фарбуванням мазків берлінською лазур'ю. Реакція проявляється утворенням осаду ферифероціаніду, що має синій або синьо-зелений колір. В нормі великі зерна або комплекси забарвленого в синій колір Fe спостерігають в ретикулоендотеліальних клітинах кісткового мозку, або ж як вільно розміщені між клітинами. Зерна малих розмірів спостерігають в молодих клітинах еритроїдного ряду. При ЗДА спостерігають збіднення запасів Fe в названих клітинах, при чому, існує прямопропорційна залежність глибини ДЗ та кількості гранул у фарбованих клітинах кісткового мозку. Надмірне накопичення Fe спостерігається у хворих на ідіопатичний та набутий гемохроматоз, гемолітичні анемії, таласемії, а також рефрактерну анемію із надлишком сидеробластів (форма МДС).

Методика виявлення неорганічного заліза за Перлсом

1. Висушені мазки кісткового мозку або периферичної крові фіксують 40% розчином формаліну у спирті (10 хв).
2. На одну годину при температурі 20-24°C занурюють мазки в суміш (1:1) 2% свіжоприготовленого розчину фероціаніду калію в дистильованій воді та 2% соляної кислоти.
3. Проводять промивання мазків протягом 5 хв дистильованою водою.

4. Обробляють мазки протягом 10 хв 0,1% розчином ядерного міцного червоного.

5. Приступають до оцінки результатів цитохімічної реакції та інтерпритують результати:

0 - фарбування негативне (відсутнє забарвлення),

+ - декілька розсіяних гранул в цитоплазмі, або віночок із маленьких гранул навколо ядра,

++ - один віночок із помірних чи великих гранул, або два віночки маленьких гранул,

+++ - два і більше віночки із помірних чи крупних гранул. Оцінку проводять на підставі визначення ступеню виразності реакції у 100 клітинах, оцінюючи суму + в балах (один + = 1 бал). Показник може мати розкид від 0 до 300. Для одночасного проведення цитохімічної реакції та ШИК-реакції в клітинах на різних стадіях диференціювання послідовно проводять модифіковану реакцію Perls:

1. Фарбують мазки за Лейшманом, або за Май-Грюнвальдом-Гімзі.

2. Користуючись шкалою Верньє, мазки оцінюють, відмічаючи їх показові фрагменти.

3. Проводять знебарвлення в абсолютному метанолі протягом доби (24 години), висушують і фарбують розчином берлінського лазурного 1 годину.

4. Промивать мазки дистильованою водою.

5. Фарбують мазки 0,1% розчином ядерного міцного червоного протягом 10 хв.

Продивляються відмічені фрагменти мазків. Проводять на мазках ШИК-реакцію:

1. Обробляють мазки 1% розчином йодної кислоти 10 хв.

2. Занурюють мазки в реактив Шиффа на 30 хв. (методику приготування реактиву наводимо нижче).

3. Прополощують в сульфатній воді протягом 3 хв.

4. Промивать під струменем дистильованої води 10 хв.

5. Фарбують водним розчином гематоксиліну Carazzi (опис методики приготування реактиву гематоксиліну наводимо нижче).

6. Прополощують водним розчином гематоксиліну протягом 5 хв.

Методика приготування реактива Шиффа. Розчиняють 5 г основного фуксину в 500 мл дистильованої води, нагрітої до кипіння. Фільтрують і охолоджують. Насичують сірчистим газом (80 г), пропускають його через розчин протягом 1 години. Перемішують шляхом зтрушування протягом декількох секунд з 20 г активованого вугілля в конічній колбі і фільтрують через фільтр № 1 в пляшку темного скла. Розчин може зберігатися до 6 місяців.

Методика приготування гематоксиліну Carazzi.

1. Розчиняють 75,0 г алюмінієво-кислих квасців в 1200,0 мл теплої дистильованої води. .

2. Розчиняють 1,5 сухого гематоксиліну в 300,0 мл гліцерину, розмішуючи пестиком у ступці.

3. Змішують розчини, виливаючи останній в перший.

4. Розчиняють 0,3 г йодату натрію в невеликій кількості дистильованої води і додають до суміші попередніх розчинів.

Характер ШИК-реакції в еритроблестах оцінюють наступним чином:

0 - в цитоплазмі немає ШИК-позитивних змін;

+ - в цитоплазмі еритробластів виявляють декілька розсіяних гранул або блідо-рожеве дифузне забарвлення;

++ - в цитоплазмі виявляють велику кількість гранул або насичене дифузне забарвлення.

Оцінку проводять на підставі вивчення реакції в 100 клітинах відповідно, сума оцінки в балах може мати від 0 до 300.

Клінічне значення: Діагностичне та диференційно діагностичне значення має кількість клітин, що містять гранули заліза: сидероцитів та сидеробластів. Сидероцити є еритроцити, що містять гранули заліза, а сидеробласти — залізогрануломісткі незрілі клітини еритроїдного ряду. Швидке наростання кількості сидеробластів, що спостерігають після призначення феротерапії при залізодефіцитних станах, свідчить про те, що залізо до складу гранул поступає із доступних джерел, а не з продуктів його реутилізації, наприклад, гемоглобіну. Велику кількість сидеробластів та сидероцитів спостерігають у хворих на рефрактерну сидеробластну анемію. Іноді спостерігаються ознаки мегалобластоїдності. Аналогічні зміни можуть бути властивими і для еритромієлозу. При еритролейкозі показники вмісту заліза нижчі, ніж при еритромієлозі, і навіть при великій кількості гранул заліза, вони рідко утворюють концентричні кільця навколо ядер, як при рефрактерній анемії із надлишком сидеробластів чи еритромієлозі, а розміщуються в цитоплазмі хаотично.

При підозрі на наявність рефрактерної анемії з надлишком сидеробластів чи еритролейкозу проводять паралельне дослідження глікогену в еритроблестах (ШИК-реакція). Для рефрактерної анемії з надлишком сидеробластів не є властивою наявність ШИК-позитивних еритробластів, які багаті характерно розміщеними гранулами заліза, в той час коли у хворих на еритромієлоз спостерігають клітини еритроїдні попередники, що містять як гранули вільного заліза так і демонструють сильнопозитивну ШИК-реакцію. Виразна позитивна ШИК-реакція в еритроблестах із великою кількістю грубих гранул вільного заліза властива для хворих на еритролейкоз.

Морфологічна схожість проявів еритромієлозу (ознаки мегалобластоїдності) та анемії, що обумовлені порушенням синтезу ДНК та РНК (мегалобластні анемії) при фабуванні на залізо, також диференціюється ШИК-реакцією. При анеміях, обумовлених порушенням синтезу ДНК та РНК ШИК-реакція негативна.

При гемолітичних анеміях також спостерігається збільшення кількості еритроцитів та сидеробластів, характерним є хаотичне розміщення гранул заліза в цитоплазмі. Сидеробласти з кілечком гранул заліза при цьому, як правило, не спостерігають. Характерною зміною є велика кількість сидероцитів, яка ще більше зростає, в період після спленектомії, ШИК-реакція при цьому слабо виражена.

6.1.7. Діагностичне значення оцінки стану кістковомозкового кровотворення та ступеню сидерофілії еритрокаріоцитів кісткового мозку при залізодефіцитній анемії

Аспіраційна біопсія кісткового мозку (АБКМ) з наступним підрахунком мієлограми є дослідженням, яке широко застосовують у гематологічній практиці для верифікації діагнозу. При ЗДА метод АБКМ застосовують тільки у складних диференційно-діагностичних випадках. Необхідність призначення АБКМ у хворих на ЗДА виникає за ситуацій, коли застосування комплексу загально уживаних методик з вивчення особливостей периферичної крові та показників метаболізму Fe не дозволяє верифікувати діагноз. Це, насамперед, складні клінічні випадки, коли необхідно проводити диференційну діагностику ЗДА із диморфними (ДЗ поєднується із дефіцитом вітаміна V_{12}), мегалобластними, апластичними та рефрактерними анеміями, які входять в структуру мієлодиспластичного синдрому (МДС), а також для встановлення вторинних порушень метаболізму Fe як при гематологічних захворюваннях так і захворюваннях внутрішніх органів. У вищезначених ситуаціях ми застосовували метод АБКМ з вивченням мієлорами. Нами було проаналізовано мієлограми 17 хворих на ЗДА, верифікувати діагноз яким стало можливим лише за умови застосування АБКМ та оцінки ступеня сидерофілії еритрокаріоцитів кісткового мозку. Стернальну пункцію здійснювали за загально відомою методикою. Мазки кісткового мозку готували уніфіковано, застосовуючи фарбування, за Романовським – Гімзі, а мазки на залізо готували окремо і фарбували за Perls. Дослідження їх проводили під мікроскопом з імерсійною системою при збільшенні в 1500 разів. Проглядали по 100 еритрокаріоцитів, підраховуючи у кожному сидеробласті кількість сидерофільних гранул. Кільцеподібні сидеробласти, до яких відносяться еритрокаріоцити із сидерофільними гранулами, що розміщуються чітко навколо ядра і займають не менше половини ділянки ядерної оболонки, враховували окремо. Дані щодо стану кістковомозкового кровотворення у хворих на ЗДА за даними аналізу мієлограм наведені в табл. 8.

Середні величини процентного вмісту клітин кісткового мозку у хворих на залізодефіцитну анемію (n = 17)

Показник	Середнє значення (M±n), %	Мін значення (від) %	Мах значення (до) %
Міелокаріоцити	91,4 ± 11,1	19	223
Мегаракіоцити	29,6 ± 6,2	0	125
Ретикулоцити	25,6 ± 7,1	5	125
Ретикулярні клітини	0,16 ± 0,06	0	1
Бласти	1,87 ± 0,27	0,6	5,8
Нейтрофільні гранулоцити (всього)	52,4 ± 1,28	39,8	66
Проміелоцити	1,87 ± 0,29	0	7,4
Міелоцити	9,35 ± 0,81	2,8	17,8
метаміелоцити	7,84 ± 1,0	3	29,4
Палочкоядерні	14,54 ± 0,9	0,6	22,3
Сегментоядерні	18,78 ± 1,0	7	31,4
Еозінофільні	3,11 ± 0,32	0	6,8
Базофільні	0,18 ± 0,05	0	1
Моноцити	1,96 ± 0,26	0,2	4,6
Лімфоцити	10,3 ± 1,53	1,6	39,8
Плазматичні клітини	0,93 ± 0,15	0	3
Еритроїдний ряд (всього)	28,12 ± 2,14	8,4	46,2
Еритробласти	0,85 ± 0,11	0	2,4
Пронормоцити	0,11 ± 0,05	0	1
Нормоцити базофільні	3,91 ± 0,62	0,2	13,0
Нормоцити поліхроматофільні	14,1 ± 1,31	2,6	31,0
Нормоцити оксифільні	6,93 ± 0,78	2,2	21,6
Промегалобласти	0,1 ± 0,05	0	1,0
Мегалобласти (всього)	2,23 ± 0,56	0	9,8
Мегалобласти базофільні	0,69 ± 0,27	0	5,2
Мегалобласти поліхроматофільні	0,99 ± 0,27	0	5,0
Мегобласти оксифільні	0,27 ± 0,12	0	3,0
Мегакаріоцити	0,16 ± 0,04	0	0,8
Голоядерні елементи	2,7 ± 0,9*	-	-
Форми поділу у червоному паростку	1,56 ± 0,36	0	5

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА І ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Форми поділу у білому паростку	0,33 ± 0,15	0	3
Індекс <u>лейко</u> еритро	3,35 ± 0,51	1,15	10,79
Індекс дозрівання нейтрофілів	0,61 ± 0,06	0,16	1,67
Індекс дозрівання еритроцитів	0,75 ± 0,02	0,48	0,85

Примітка: * для (n = 3)

В табл.8 окрім середніх значень наведені мінімальні та максимальні значення показників. Як видно із представлених даних, у ряді випадків в мієлограмі зустрічалися показники, які граничили з нормальними значеннями. Такі випадки досліджувалися нами в динаміці після проведення лікування. Результати свідчили про правильність установленого діагнозу, а виявлені нами відхилення ще раз свідчать, що тільки комплексна оцінка усіх лабораторних, спеціальних, інструментальних досліджень при ретельному урахуванні всіх клінічних проявів захворювання дозволяє верифікувати діагноз ЗДА. Жоден із існуючих методів досліджень відомих на сьогодні не може претендувати на універсальність.

Наводимо результати визначення кількості сидеробластів та коефіцієнта середнього розподілення гранул (Ксрг) у них, який ми вираховували за методикою В.Г.Воробйова (1987) див. табл. 9.

Таблиця 9

Середні величини % вмісту сидеробластів та Ксрг в кістковому мозку хворих на залізодефіцитну анемію (n = 17)

Показник	Середнє значення (M±m)	Min значення	Max значення
Сидеробласти, %	4,62 ± 2,26	0	9,2
Ксрг	0,068 ± 0,04	0	0,18

Як видно з наведених даних у хворих на ЗДА % сидеробластів у кістковому мозку значно менший від загальноновизнаних норм. Клінічний досвід свідчить, що у ряді випадків буває недостатньо визначати тільки кількість клітин, які відносяться до ядромістких елементів еритропоезу (еритрокаріоцитів). Для оцінки отриманих результатів, за звичай, орієнтуються на загальноутивані норми еритрокаріоцитів кісткового мозку, які є сидеробластами (від 18 – 20 до 37 – 40 %). Для точнішої оцінки ступеня сидерофілії клітин еритропоезу при обміркуванні ефективності застосовуваних методів лікування, оцінки ступеня важкості ЗС чи дифенційної діагностики анемії різного походження і застосовують визначення показника Ксрг, дані про визначення якого нами наведені в табл. 9. Для його визначення фарбовані за методом Perls мазки кісткового мозку

вивчали за допомогою світлової мікроскопії із імерсійною системою. Продивляються не менше 100 еритрокаріоцитів, а за пригнічення еритропоезу - 50 або 25. Підраховують кількість сидерофільних гранул у кожному сидеробласті, роблять відповідні записи у колонку. Окремо враховують кільцеподібні сидеробласти. Роблять оцінку отриманого середнього значення К срг, вважаючи за норму значення показника від 0,24 до 0,64.

Для оцінки мієлограми важливо знати не стільки відсотковий вміст кожного елемента гемопоезу, скільки їх взаємне співвідношення. Обмірковувати данні маєлограми слід з урахуванням спеціально вирахованих кістковомозкових індексів, які характеризують ці співвідношення. Дані розрахунків найуживаніших кістковомозкових індексів у хворих на ЗДА наведені нами в табл. 8.

Індекс співвідношення лейко-/еритро – вираховували як відношення процентного вмісту клітин білого і червоного паростків кровоутворення. В нормі в кістковому мозку кількість клітин білого ряду в 2-4 рази перевищує кількість клітин червоного і індекс, відповідно, становить 2 : 1 – 4 : 1. Збільшення індекса за клітинного кісткового мозку частіше свідчить про гіперплазію білого паростка, наприклад, за розгорнутої стадії хронічного мієлолейкоза, а за бідного клітинами кісткового мозку – про редукцію червоного паростка, наприклад, за апластичної анемії. Зменшення індекса лейко/еритро за клітинного кісткового мозку може свідчити про гіперплазію червоного паростка, наприклад, при гемолітичній анемії, а за бідного клітинами пунктату – про переважну редукцію гранулоцитарного паростка, наприклад, за агранулоцитоз. Збільшення індекса може відображати значне розведення пунктату периферичною кров'ю.

Індекс дозрівання нейтрофілів вираховували як суму кількості промієлоцитів, мієлоцитів та метамієлоцитів поділену на суму кількості паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів. Збільшення цього індекса за клітинного кісткового мозку свідчить про затримку дозрівання нейтрофілів, за бідного – про підвищений вихід зрілих клітин із кісткового мозку і спустошення гранулоцитарного резерву. Зменшення індекса дозрівання нейтрофілів на фоні клітинного кісткового мозку може свідчити про затримку виходу гранулоцитів, а при бідному пунктаті – про значну домішку периферичної крові у мазку. Індекс дозрівання еритроцитів вираховували як суму кількості поліхроматофільних і оксифільних нормоцитів поділену на кількість усіх клітин червоного паростка кровотворення. В нормі індекс дорівнює 0,8-0,9. Зменшення індекса, спостерігають, насамперед, у хворих на залізодефіцитну анемію (що і підтверджують наші дослідження), його зменшення, очевидно, свідчить про затримку гемоглобілізації або перевантаження молодих базофільних форм. Зменшення індекса може свідчити і про гіпоплазію кровотворення. Для

правильної інтерпретації отриманих даних необхідно підраховувати мієлокаріоцити і мегакаріоцити пунктату у камері Горяєва. За норму можна приймати кількість мієлокаріоцитів 80-180000 в 1 мкл, мегакаріоцитів – понад 20 в 1 мкл.

Вважаємо за доцільне нагадати для широкого загалу лікарів-гематологів, що при аспірації кісткового мозку за бажання отримати якомога більше пунктату, завжди відбувається насмоктування периферичної крові. Наш досвід свідчить, що об'єм пунктату 0,25-0,5 мл є цілком достатнім для проведення досліджень і приготування якісних мазків. Розведення периферичною кров'ю при цьому є припустимим і не перевищує 2 – 2,5 рази.

Таким чином, оцінка стану кісткового кровоутворення та ступеня сидерофілії еритрокаріоцитів кісткового мозку має важливе значення у гематологічній практиці, зокрема для верифікації діагнозу залізодефіцитної анемії. У хворих на ЗДА відмічали значне зменшення кількості сидеробластів у кістковому мозку аж до повної їх відсутності, та зменшення Ксрг в сидеробластах.

6.1.8. Діагностичне значення вивчення параметрів метаболізму заліза

Показники метаболізму Fe при ЗДА характеризуються зменшенням вмісту Fe у сироватці крові (в нормі у чоловіків 14,5 – 32,5 мкмоль/л, а у жінок - 12,0–25,0 мкмоль/л), збільшенням ЗЗЗС крові (в нормі 30-85 мкмоль/л). Різниця між показниками ЗЗЗС крові та вмісту Fe у сироватці відображає ЛЗЗС крові (в нормі показник менше 47 мкмоль/л). При ЗДА названий показник збільшується. Співвідношення показника вмісту ЗС та ЗЗЗС крові характеризує насичення Тн Fe (норма 16-50%). При ЗДА даний показник зменшується. Вміст Тн у сироватці крові здорових осіб складає 2-4 г/л, або 23-45 мкмоль/л, показник збільшується при ЗДА. Білком, рівень якого у сироватці крові прямопропорційний запасам Fe в організмі, є Фн. Вміст Фн у сироватці здорових людей є наступним: у чоловіків – 15 – 200 нг/мл, жінок – 12 – 150 нг/мл, немовлят – 25 – 250 нг/мл, у дітей віком 1 міс. – 200-600 нг/мл, 2-5 міс. – 50-200 нг/мл, 6 міс. – 16 років – 12 - 140 нг/мл. При ЗДА вміст Фн у сироватці зменшується понад означені нижні межі нормальних значень.

Визначення вмісту заліза в сироватці батифенантроліновим методом

Приготовлена для визначення сироватка має бути вільною від слідів гемолізу. Білки осаджують трихлороцтовою кислотою, яка при прогріванні руйнує також і стійкі комплекси Fe із Тн. Добиваються оптимального значення рН до величини 4,8-5,0 шляхом додавання амонію ацетату, а для відновлення всього Fe — гідразину. Двохвалентне Fe утворює забарвлений

комплекс із батифенантроліном, що досягається перетворенням його у сульфатовану форму шляхом додавання хлорсульфонової кислоти.

Хід визначення: До 2,0 мл сироватки крові додають 2,5 мл води та 1,5 мл 20% розчину трихлороцтової кислоти, перемішують та ставляють на 15 хвилин на водяну баню при температурі 90-95°C. Потім центрифугують 20 хвилин при 2000 об./хв., забирають 4,0 мл верхнього прозорого прошарку рідини, до якого додають 0,35 мл 70% розчину амонію ацетату та 0,3 мл розчину сульфату гідразину. Суміш фотометрують при довжині хвилі 535 нм в кюветах здовжиною оптичного шляху 1 см, потім додають 0,4 мл розчину сульфоного батифенантроліну, залишають на 1 годину і знову фотометрують за тих же умов. Для контролю здійснюють постановку холостих дослідів, для яких беруть замість сироватки крові 2,0 мл води. Калібрування проводять так же, як і для основного дослідження, але замість сироватки беруть 2 мл калібрівочного розчину. Розрахунок вмісту ЗС виконують за відповідними формулами (мкмоль/л). **Клінічне значення:** зменшення негемінового ЗС свідчить про наявність ЗДС.

Визначення залізов'язуючої здатності сироватки крові

Принцип визначення базується на насиченні Тн, що міститься у сироватці крові розчином трьохвалентного Fe. Надлишок солей Fe вилучають адсорбцією на карбонаті магнію, а потім приступають до визначення показника.

Хід визначення. До 2,0 мл сироватки крові додають до 4,0 мл розчину хлорного Fe та ретельно перемішують. Через 5 хвилин додають порошок магнію карбонату в обсязі 0,5 мг, струшують 10-15 секунд, потім центрифугують. В надосадовій рідині визначають вміст Fe за наведеною вище методикою, проводять аналогічні розрахунки, отриманий результат множать на 3 (ступінь розведення сироватки). Нормальне значення показника ЗЗЗС складає у чоловіків 35-84 мкмоль/л, у жінок показник на 10-15% нижчий.

Клінічне значення: показник зростає при ЗС – ЛДЗ та ЗДА.

6.1.9. Діагностичне значення визначення вмісту трансферину

Для діагностики порушень обміну Fe в клініко-біологічній практиці прийнято використовувати такі тести як рівень СЗ, показник загальної та ЛЗЗС крові, відсоток сатурації Тн Fe, вміст Тн та Фн у сироватці крові. Співвідношення показника вмісту заліза у сироватці та ЗЗЗС крові характеризує насичення трансферину залізом (норма 16-50%). При ЗДА даний показник зменшується. Вміст Тн у сироватці крові здорових осіб складає 2-4 г/л, або 23-45 мкмоль/л, показник збільшується при ЗДА. Насичення Тн Fe можна вираховувати і за такою методикою:

Насичення трансферина залізом (%) = $\frac{\text{вміст Fe у сироватці (мкг/дл)}}{\text{вміст Tн у сироватці крові (мг/дл)}} \times 1,41 \times 100\%$.

Існують певні співвідношення між вмістом Tн у сироватці крові та показником ЗЗЗС крові. Наводимо деякі формули для здійснення розрахунків:

вміст трансферина у сироватці крові (мкмоль/л) помножений на 2 = загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові (мкмоль/л);

вміст трансферина у сироватці крові (мг/дл) помножений на 1,25 = загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові (мкг/дл);

вміст трансферина у сироватці крові (мг/дл) помножений на суму від поділу 2 множене на 56000 та ділене на 88000 = загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові (мкг/дл).

Останнім часом, з впровадженням імунохімічних методів дослідження, визначають і рівень Tн. Визначення типів Tн, в основному, проводиться за допомогою електрофорезу в горизонтальному крохмальному гелі з використанням переривчастої буферної системи. Розмежування групових компонентів сироваткового Tн проводять методом електрофорезу в поліакриламідному гелі та гелі агарози. Остання методика дозволяє одночасно в одному гелевому блоці визначати типи Tн і групові компоненти комплементарної системи СЗ комплемента. На підставі цієї методики було встановлено гетерогенність сироваткових Tн і зроблена номенклатура його генетично детермінованих варіантів. Застосування методу ізоелектричного фокусування в поліакриламідному гелі, гелі агарози дозволяє визначати підтипи Tн.

Для ідентифікації рецепторів Tн на поверхні клітин застосовують наступні методи: виявлення мічених флюоресцином антитіл до Tн на поверхні клітин після обробки клітин Tн; зв'язування міченого радіоактивними ізотопами Tн, радіоімуний аналіз з застосуванням моноклональних антитіл проти CD71. Імунофлюоресцентні методи мають ту перевагу, що дають можливість в суспензії (суміші) клітин виявити клітини, що здатні зв'язувати Tн. Недоліком цих методів є неможливість кількісної оцінки рецепторів. Дослідження зв'язування міченого радіоізотопами Tн дозволяє отримувати кількісні параметри рецепторів Tн. Переваги обох названих методів поєднує у собі радіоімуний аналіз із використанням моноклональних антитіл анти-CD71. Але при його застосуванні теж слід пам'ятати, що існує пул рецепторів Tн, не представлений на поверхні клітин.

Сучасна наука дозволяє здійснювати структурний, амінокислотний, вуглеводний аналіз як Тн так і очищених рецепторів Тн, вивчати їх функціональні властивості, проводити генетичні дослідження.

6.1.10. Лабораторна діагностика порушень вмісту феритину

В стані фізіологічної рівноваги рівень Фн в плазмі корелює із запасами Fe в організмі. Встановлено, що в сироватці крові дорослого 1 мкг/л Фн в нормі відповідає близько 8 мг депонованого Fe. У здорових дорослих осіб рівень Фн в сироватці крові залежить від статі і в меншій мірі віку. Вміст Фн у сироватці здорових людей є наступним: у чоловіків – 15 – 200 нг/мл, жінок – 12 – 150 нг/мл, немовлят – 25 – 250 нг/мл, у дітей віком 1 міс. – 200-600 нг/мл, 2-5 міс. – 50-200 нг/мл, 6 міс. – 16 років – 12 - 140 нг/мл. При ЗДА вміст Фн у сироватці зменшується понад означені нижні межі нормальних значень. В постменопаузі рівень Фн у жінок зрівнюється із показниками у чоловіків аналогічного віку. Існують добові ритми зміни рівня Фн в сироватці крові.

Концентрацію Фн в наш час визначають імунохімічними методами. Імунохімічне визначення вмісту Фн може проводитись на підставі принципово відмінних типів аналізу: радіоімунного (РІА), імуноферментного (ІФА), імунофлюорисцентного (ІФЦА) та хемілюмінісцентного (ХЛА).

Принцип РІА базується на зв'язуванні Фн з антитілами, іммобілізованими на твердофазному носії з наступним його реагуванням з міченими йодом-125 антитілами. Мічені, але непрореаговані з феритином антитіла залишаються в розчині і вилучаються. Гама-лічильник вимірює радіоактивність комплексу: мічене антитіло-феритин-іммобілізоване антитіло. Виміряна радіоактивність зразка пропорційна кількості Фн у ньому.

Принцип ІФА базується на використанні антитіл кон'югованих із ферментами. Результат визначення Фн при ІФА залежить від імунохімічної конструкції аналітичної системи, а саме від ізоформи Фн, яка використана як імуноген для отримання антитіл.

ІФЦА і ХЛА основані на використанні явища люмінісценції для виявлення реакції антиген-антитіло, або детекції молекул, мічених флюоресцентною міткою.

Методи ІФЦА та ХЛА є чутливими, дозволяють виявляти рівень Фн в широкому діапазоні концентрацій: від 0,5 -1 мкг/л до 2000 мкг/л, але є дорого вартісними, що обмежує їх впровадження. Для вивчення кінетики Фн застосовують радіологічні методи з використанням ізотопів заліза-59. В сучасній онкологічній практиці застосовують визначення рівня Фн із паралельним підрахунком кількості Фн-зв'язуючих лімфоцитів (FBL), оскільки при ряді онкозахворювань з'являється субпопуляція Т-лімфоцитів,

здатних зв'язувати саме онкофетальний Н-феритин. Встановлена відповідність між FBL-тестом і стадіями раку молочної залози, легень, лімфом, лімфоми Ходжкіна.

6.1.11. Діагностичне значення визначення мікроелементів в крові та її компонентах із застосуванням атомно-абсорбційної спектроскопії

Для здійснення дослідження вмісту мікроелементів в тканинах організму в т. ч. і в крові та її компонентах необхідне таке устаткування: атомно-абсорбційний спектрофотометр, термостат, баня піщано-кварцева, термометр, електроплитка із закритим елементом, ваги аналітичні ВАЛ-200, лампи з порожнистим катодом ЛСП-1 для відповідного мікроелементу, що має визначатися, стандартні розчини з відомим вмістом мікроелементів, таблиці перерахувань пропусканості в величину оптичної щільності, центрифуга.

Хід визначення. Венозну кров об'ємом 9,0 мл вносять в центрифужну пробірку, з попередньо внесеним 3,8% розчином цитрату натрію. Центрифугують 15 хвилин при 3000 об/хвилину. Забирають плазму (надосадова рідина) і переносять в чистий лабораторний стаканчик. Здійснюють триразове відмивання еритроцитів. Відмиті еритроцити переносять в чистий лабораторний стаканчик. Посуд із плазмою та еритроцитами ставляють в термостат для висушування. Після чого плазму і еритроцити (окремо) переносять в пікнометри і знову залишають в термостаті на добу при температурі + 105°C до абсолютного висихання. На аналітичних вагах відбирають наважку об'єкта досліджень (наприклад, 500 мг плазми чи еритроцитів). Наважку переносять до пікнометра на 25,0 мл і додають суміш для озолування (1,0 мл суміші кислот H₂SO₄ конц.: HClO₄ конц. у співвідношенні 1:1). Озолування здійснюють до повного знебарвлення проб на піщано-кварцевій бані при температурі 300-350°C. Повне знебарвлення суміші свідчить про те, що процес озолування скінчився. Проби упарюють до 0,5 мл, додають бідистильованої води до 25,0 мл і проводять атомно-абсорбційну спектроскопію. Кількість того чи іншого мікроелементу в досліджуваній пробі оцінюють відносно стандартів.

Клінічне значення. Вміст мікроелементів у плазмі крові та в формених елементах є цінною інформацією для оцінки порушень їх метаболізму в організмі та визначення як дефіциту (гіпомікроелементози) так і надлишку (гіпермікроелементози).

6.2. Лабораторні критерії залізодефіцитної анемії

Для проведення будь-якого діагностичного пошуку лікар повинен чітко уявляти причини, патогенетичні механізми розвитку і клінічні прояви (як класичні, так і не типові) того або іншого захворювання. Усе це у повній мірі може бути інтерпольоване на ДЗ.

За допомогою лабораторних методів дослідження можливо кількісно оцінити: вміст Fe у сироватці; здатність сироватки транспортувати Fe (визначення Тн у сироватці і відсоток насичення Тн Fe, визначення ЗЗЗС; депонування і мобілізацію Fe з депо (визначення Фн сироватки); стан еритропоезу (підрахунок еритроцитів у периферичній крові; визначення концентрації Hb; вміст Hb в одному еритроциті (MHC), середнього об'єму еритроцитів (MCV); дослідження пунктату кісткового мозку, цитохімічне визначення заліза в еритроблестах і еритроцитах).

При дослідженні ЗС крові слід враховувати, що рівень його залежить від впливу індивідуальних циркадних ритмів. Найбільш високий рівень Fe відмічають вранці, до ночі він поступово знижується. Зниження або збільшення концентрації Fe у сироватці крові здорової людини протягом доби може сягати 30%, залишаючись у межах нормальних значень. Тому при контролі рівня Fe проби крові необхідно брати в один і той же час доби. Кров потрібно брати до вживання препаратів Fe або через 4–5 днів після їх відміни. При проведенні дослідження необхідно виключити потрапляння Fe ззовні у реакційну суміш. У якості проби для дослідження беруть сироватку крові або гепаринізовану плазму. Концентрація Fe у пробі знижується при використанні у якості антикоагулянту цитрату або оксалату натрію, а ЕДТА-плазма взагалі не придатна для дослідження. Проба для дослідження параметрів Fe не повинна мати слідів гемолізу. При зберіганні плазми в холодильнику при температурі 4°C концентрація заліза у пробі практично не змінюється протягом декількох тижнів.

У клініко-діагностичних лабораторіях основним методом визначення Fe є колориметричний. Референтним методом для вимірювання вмісту Fe в біологічних об'єктах є атомно-абсорбційна спектроскопія.

Кількісне визначення Тн у сироватці крові можна проводити методами радіальної імунодифузії, лазерної нефелометрії з визначенням розсіювання при малих кутах відхилення; нефелометрії з використанням фотометрів. Приблизну концентрацію Тн можливо визначити за допомогою ЗЗЗС.

У клінічній лабораторній діагностиці простіше визначити ЗЗЗС, тому даний тест часто підміняє визначення Тн. Співвідношення між Тн і ЗЗЗС представлено в табл 10.

Співвідношення між трансферином і ЗЗЗС

Співвідношення	Нормальні значення
$T(\text{мкмоль/л}) \times 2 = \text{ЗЗЗС}(\text{мкмоль/л})$	Трансферин 23–45 мкмоль/л ЗЗЗС 46–90 мкмоль/л
$\frac{T(\text{мг/л}) \times (2 \times 56000)}{88000} = \text{ЗЗЗС}(\text{мкг/л})$	Трансферин 200–400 мг/дл ЗЗЗС 260–500 мкг/л
$T(\text{мг/л}) \times 1,25 = \text{ЗЗЗС}(\text{мкг/л})$	Трансферин 200–400 мг/дл ЗЗЗС 260–500 мкг/л

Примітка. Дані співвідношення виведені на підставі наступних даних: 1 молекула Тн зв'язує два атоми Fe; атомна маса Fe 56 Д; молекулярна маса Тн 88000 Д.

Наявні і аргументовані докази проти використання у практиці методу визначення ЗЗЗС для дослідження Тн, оскільки він зв'язується з преальбуміном, альбуміном, α_1 - і α_2 - і γ -глобулінами сироватки крові. Тому зв'язуюча здатність, що вимірюється на 15–20% більша, ніж справжня зв'язуюча здатність трансферину. Визначення ЗЗЗС вимагає значно більше крові, ніж при імунологічному визначенні Тн. Це може мати істотне значення у педіатричній практиці, важких хворих на гемодіалізі.

Трансферин є основним транспортним білком β -глобулінової фракції і може бути представленим в плазмі крові чотирма типами, які суттєво відрізняються за здатністю зв'язуватися із рецепторами: апотрансферин – Тн, який звільнився від Fe; власне Тн – містить 2 атоми Fe; С-термінальний Тн та N-термінальний Тн, які можуть зв'язувати по 1 атому Fe. За звичай, Тф лише на 1/3 насичений Fe, він здійснює перенос Fe від донорського сайту до сайтів, які мають метаболічну потребу в Fe. Іншою важливою властивістю Тф є здатність до хелатування Fe, що захищає клітини від токсичної дії активних форм кисню (перекисних, супероксидних і гідроксильних радикалів), а при інфекційних процесах не дає мікроорганізмам можливості використовувати Fe для їх потреб. Синтез Тн здійснюється в гепатоцитах відповідно до потреб організму в Fe: при його недостатності підвищується транскрипція трансферинової матричної РНК, і, навпаки, при його нормальній концентрації синтез Тн зменшується. Переважну кількість заліза Тн отримує від Нв в процесі його катаболізму у макрофагах. Тн є поставщиком Fe для всіх соматичних клітин, але Fe у ньому знаходиться у доволі стійкому сполученні, що необхідний специфічний механізм його вивільнення.

Тн доставляє Fe до органів і тканин за допомогою трансферинових рецепторів (ТфР). ТфР є інтегральним мембранним білком, який здійснює медіаторну передачу Fe із Тн, який знаходиться в плазмі крові, всередину клітини. Процес відбувається шляхом зв'язування Тн і ТфР з наступним включенням комплексу Тн-ТфР до ендоплазматичної везикули шляхом

рецептор-опосередкованого ендцитозу. Після експонування ендосом в кислому середовищі (рН менше 6,0), залізо вивільнюється із Тн і проникає в здатний до хелатації внутрішньоклітинний пул. Там воно може або інкорпоруватися до білків, які є депо Fe, або може бути використано для подальшого клітинного метаболізму. Експресія ТфР відбувається на всіх видах клітин, за винятком високо диференційованих, і залежить від внутрішньоклітинної концентрації Fe. Швидкість і інтенсивність експресії ТфР регулюється через рівень матричної РНК ТфР шляхом взаємодії залізо регулювального протеїну (IRP) і відповідальних за Fe елементів (IRE) за принципом зворотнього зв'язку. При низькому вмісті внутрішньоклітинного заліза відбувається зв'язування IRP із IRE, що спричинює підвищення експресії ТфР, завдячуючи чому Fe активно інтегрується до клітини. Навпаки, якщо Fe в клітині достатньо, зв'язування IRP із IRE не відбувається, що супроводжується зниженням експресії ТфР. Тим самим призупиняється процес зв'язування Тн із ТфР, внаслідок чого Fe не потрапляє всередину клітини.

Окрім концентрації Fe в клітині, рівень експресії ТфР залежить від інтенсивності проліферації клітин. Найбільшу кількість ТфР виявляють в клітинах, що активно ростуть і швидко діляться, тобто мають підвищену потребу в Fe. Це стосується як нормальних так і злоякісних клітин. Подібно іншим мембранним білкам, ТфР виявляють в сироватці крові як усічений фрагмент трансмембранного розчинного рецептора (рТфР). Визначення рТфР входить до числа показників, що рекомендовані для верифікації ДЗ Групою по боротьбі з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004). Його підвищення понад 7 мг/л є критерієм, поряд з іншими, що свідчить про ДЗ і є інформативним навіть на ранніх стадіях. Нормальними значеннями рТфР рекомендують вважати вважати $2,4 \pm 0,67$ мг/л.

Рівень Фн сироватки на сьогодні вважають загальноновизнаним маркером забезпеченості Fe: він прямо пропорційний накопиченню Fe в макрофагах і гепатоцитах, за умови відсутності інфекції і запальних процесів. Зменшення вмісту Фн менше 12 мкг/л має високу специфічність для ЗС. Однак чутливість методу різко знижується при значеннях Фн понад 300 мкг/л, оскільки даний білок є гострофазовим і може відображувати ступінь активності системи мононуклеарних фагоцитів. Фн є водорозчинним білком, який служить основним депо Fe. Будь яка кількість Fe, що не підлягає негайній утилізації, може депонуватися в молекулах Фн або його агрегованій формі – гемосидерині, у вигляді фосфат гідроокису заліза. Фн має непересічне значення для підтримання Fe у розчинній нетоксичній і біологічно доцільній формі, виконуючи відповідальну роль буфера по відношенню до змін портеб тканин у залізі. При запаленні (цитолізі клітин печінки, неоплазіях, нирковій недостатності тощо) високі значення Фн можуть маскувати явний дефіцит заліза, тому при підозрі на дефіцит заліза

рекомендують повторне дослідження показника Фн після вщухання запального процесу.

При визначенні Фн у сироватці крові радіоімунологічним або імуноферментним методами в однієї людини можуть бути одержані результати, що відрізняються. Це пояснюється фізико-хімічними і імунологічними відмінностями ізоферитинів і типу антигенів чи антитіл, що використовують як реагенти. Вважають, що до тих пір, поки не буде знайдено міжнародний стандарт Фн, результати визначення повинні супроводжуватися повідомленнями про виробника набору і нормальних значеннях, що отримані при застосування даного набору. Визначення нормальних значень для Фн було завжди проблемою, оскільки параметри напряму залежать від статі і віку. Тому, вважають, що визначення заліза, Тф і Фн слід проводити в одній порції сироватки.

Фізіологічні втрати Fe у дітей становлять 0,1–0,3 мг/добу, підлітків – 0,5–1,0 мг/добу, дорослих 1,0–1,5 мг/добу (у жінок, що мають місячні, втрати збільшуються до 2,5–3,0 мг/добу).

Основними причинами ДЗ є недостатній вміст його у їжі і втрати з кровотечами. Виділяють три стадії формування ДЗ: 1) прелатентну, яка характеризується нормальними показниками вмісту Hb, кількості еритроцитів, гематокриту, концентрації ЗС і депо, підвищеною резорбцією у тонкому кишечнику, наявністю сидеробластів у кістковому мозку; 2) латентну, яка характеризується нормальними показниками периферичної червоної крові, зменшенням вмісту ЗС, збільшенням кількості зв'язаного Fe, підвищеною його абсорбцією у кишечнику, зникненням з кісткового мозку сидеробластів; 3) стадію гіпохромної анемії, яка характеризується зниженням показників периферичної червоної крові, зменшенням вмісту ЗС, збільшенням вмісту зв'язаного Fe і його резорбції в тонкому кишечнику, відсутністю у кістковому мозку сидеробластів.

Таблиця 11

**Структура фонду заліза в організмі,
основні залізовмісні субстрати та їх фізіологічні функції**

№ з/п	Субстрат	% в організмі	Основна фізіологічна функція
1.	Функціональне залізо	~ 73,99	п.п. 1.1–1.7
1.1	Гемоглобін	~ 70,59	Транспорт кисню з кров'ю
1.2	Міоглобін	~ 3,2	Транспорт кисню у м'язах
1.3	Цитохроми	~ 0,1	Забезпечення тканинного дихання
1.4	Пероксидаза	~ 3,2	Окиснення речовини за допомогою перекису водню
1.5	Каталаза	~ 0,1	Редукція перекису водню
1.6	Ксантиноксидаза	~ 0,1	Утворення сечової кислоти

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

1.7	Ацетил–КоА–дегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, НАД–Н–дегідрогеназа, і т.д.	~ 0,1	Забезпечення окисно-відновних реакцій
2.	Транспортне залізо	~ 0,1	Залізо у складі білків-носіїв
2.1	Трансферин		Транспортування заліза
3.	Депоноване залізо	~ 26	Залізовмісні субстрати
3.1	Гемосидерин		Білок депо заліза, питома вага заліза у якому становить 1/3 маси
3.2	Феритин		Білок депо заліза, лабільна форма, питома вага заліза в якому становить 1/5 маси
4.	Лабільний пул заліза	~ 0,01	Залізо міжклітинних проміжків і фіксоване на поверхні клітин

Патогенетичним фактором ДЗ є його від'ємний баланс, обумовлений невідповідністю між споживанням з їжею, резорбцією, засвоєнням або підвищеними втратами з кровотечами. ДЗ може виникати вторинно, при порушеннях метаболізму мікроелементів – міді, цинку, марганцю, молібдену, ванадію та ін. ЛДЗ характеризується зменшенням його тканинних запасів і транспортного фонду, але без зниження рівня Нв. ЗДА характеризується окрім перерахованого, ще і зменшенням вмісту Нв. Діагноз анемії встановлюють на підставі зниження рівня Нв, нижня межа норми якого залежить від віку (табл.12).

Таблиця 12

Нижні межі нормальних значень рівня гемоглобіну залежно від віку

Вік, стать	Нормальні значення Нв, г/л	Нижня межа нормальних значень Нв, г/л
Від 3 міс до 5-6 років	110-133	110
Діти 5-12 років, Дівчата-підлітки	120-135	120
дорослі жінки репродуктивного віку	120-164	120
Хлопці-підлітки	130-148	120
дорослі чоловіки репродуктивного віку	130-172	130

В різні періоди життя показники значень рівня Hb значно відрізняються і залежать від статі. Так, у новонароджених дітей відмічаються дуже високі значення показників еритроцитів і Hb, у віці від 1 до 3-5 міс рівень Hb знижується і до 12 місяців встановлюється в межах 110-130 г/л. Вміст Hb залишається практично стабільним до 5-6 років, коли вже встановлюється оптимальний рівень добової продукції і гемолізу еритроцитів. У віці 12-14 років означені показники вже не мають принципових відмінностей від дорослих. У віці 12-13 років, з подальшою активізацією фізіологічних процесів статевого дозрівання з'являються і перші статеві відмінності концентрації Hb – у дівчаток вони коливаються в межах 120-135 г/л, а у хлопчиків 130-148 г/л.

На відміну від більшості інших анемії, ЗДА, як правило, не супроводжується значним зменшенням кількості еритроцитів у одиниці об'єму крові. Відповідно до рекомендацій Міжнародного комітету по стандартизації у гематології (ICST, 1989) нижньою межею норми Hb для жінок слід вважати 120 г/л, а для чоловіків – 130 г/л. Проте, слід звернути увагу на той факт, що норми рівня Hb розроблені відповідно його визначення у венозній крові. В нашій країні у повсякденній практиці рівень Hb визначають у капілярній крові, де він на 10–20% вищий, ніж у венозній.

Терміни розвитку ЗДС або наявність ознак ЗДА визначаються величиною запасів Fe. Клінічні прояви ЗДА обумовлені наявністю як анемічного, так і сидеропенічного синдромів. Анемічний синдром проявляється неспецифічними симптомами: загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, сонливістю, зниженням працездатності, головним болем, запамороченням, тимчасовими втратами свідомості, серцебиттям, задишкою під час руху і фізичних навантажень, блідістю шкіри і т.д. Сидеропенічний синдром обумовлений ДЗ у тканинах і його проявом може бути зміна як шкірних покривів (їх сухість) так і додатків шкіри – ламкість та посмугованість нігтів, випадіння волосся, неможливість відростити довге волосся внаслідок їх ламкості, ангулярний стоматит, відчуття поколювання і пекучості язика, спотворення смаку (*pica chlorotica*) у вигляді пристрасті до неїстівних речовин (крейди, попелу, глини, землі, льоду, зубної пасти і т.д.) і нюху – пристрасті до запаху гуми, бензину, паленого, фарби, ацетону і т.д. у ротовій порожнині, як і за ходом усього травного тракту, виявляють атрофічні зміни, формується глосит. Морфологічно функціональні зміни травного тракту обумовлюють зниження апетиту і анорексію, сидеропенічну дисфагію, відрижку і блювання після вживання їжі. Спостерігають зменшення кислотоутворюючої функції шлунку, активності амілази, ліпази, трипсину. Наслідком вказаних змін у травному тракті є формування синдрому мальабсорбції. Проявом сидеропенічного синдрому може бути енурез та дизуричні явища. М'язову слабкість, що спостерігається у переважній більшості хворих на ЗДА, пояснюють дефіцитом залізовмісних ензимів. Дистрофічні зміни склер очей

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

проявляються специфічними змінами у вигляді симптому "блакитних склер".

Для лабораторної діагностики ЗДА використовують численні методи (табл. 13).

Таблиця 13

Основні методи лабораторної діагностики ЗДА

1.	Загальний розгорнутий аналіз крові з вивченням морфології та індексів еритроцитів
1.0	Гемоглобінометрія.
1.1	Еритроцитометрія.
1.2	Гематокритне число.
1.3	Індекси еритроцитів.
1.3.1	Колірний показник.
1.3.2	Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH).
1.3.3	Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC).
1.3.4	Середній об'єм еритроцитів (MCV).
1.3.5	Середній діаметр еритроцитів.
1.3.6	Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW).
1.4	Ретикулоцити і ретикулоцитарна формула.
1.5	Оцінка ефективності еритропоезу.
2.	Вивчення показників метаболізму заліза
2.1	Залізо сироватки крові.
2.2	Загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові.
2.3	Латентна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові.
2.4	Коефіцієнт насичення залізом трансферину.
2.5	Рівень трансферину у сироватці.
2.6	Рівень розчинних трансферинових рецепторів
2.7	Рівень феритину у сироватці.
2.8	Рівень гепсидину
2.9	Десфераловий тест.
2.10	Дослідження харкотиння і промивних вод бронхів на гемосидерин.
2.11	Радіологічні методи вивчення всмоктування і кінетики заліза.
2.12	Аналіз сечі на гемосидерин і гемоглобін.
2.13	Методи спектрального аналізу вмісту заліза та інших елементів у біологічних рідинах.
2.13.1	Рентген-флюоресцентний аналіз.
2.13.2	Атомно-абсорбційна спектроскопія.
2.13.3	Нейтронно-активаційний аналіз.
3.	Стернальна пункція з дослідженням мієлограми і забарвленням кісткового мозку на залізо
3.1	Метод Peris з берлінською блакиттю.
3.2	Метод з турбуленовим синім.

3.3	Реакції з утворенням сульфідів заліза.
3.4	Забарвлення у поєднанні з ШИК-реакцією.
4.	Визначення вмісту протопорфіринів у еритроцитах

Перш за все це гемоглобінометрія, визначення кількості еритроцитів та їх морфологічна характеристика, еритроцитометрія, визначення гематокритного числа, колірною показника та індексів еритроцитів, підрахунок кількості ретикулоцитів. Слід відмітити, що лікарі практичної охорони здоров'я недооцінюють діагностичне значення вищезазначених параметрів. У поліклініках і стаціонарах все ще існує практика "короткого" дослідження крові без вивчення морфології еритроцитів і визначення кількості ретикулоцитів у хворих на анемії.

Доступним і у той же час інформативним показником, який є однією з головних ознак ЗДА, є колірний показник. Він відображає вміст Нв в еритроциті і становить собою розрахункову величину. Проте, слід підкреслити, що гіпохромія не є специфічною ознакою характерною тільки для ЗДА. Гіпохромними можуть бути анемії обумовлені дефіцитом міді, цинку, марганцю, порушенням обміну порфіринів, свинцевою інтоксикацією, інфекційними і запальними процесами. Можна стверджувати, що зміни даного показника слід враховувати у комплексі з іншими лабораторними ознаками ЗДА.

Виходячи із зміни вмісту Нв ЗДА поділяють на: I – з легким перебігом (рівень Нв 110–90 г/л); II – з середнім перебігом (рівень Нв 89–70 г/л); III – з тяжким перебігом (рівень Нв менший, ніж 69 г/л). Історично так склалося, що саме показник вмісту Нв менше 110 г/л, згідно рекомендацій ВООЗ, традиційно розглядають як анемію: саме такий рівень Нв було визначено як нижню межу норми лікарем Хелен МакКей під час першої світової війни. Вважаємо за необхідне навести нормальні значення концентрації Нв і еритроцитів у здорових дітей різного віку (табл.14-16).

Таблиця 14

Нормальні значення вмісту гемоглобіну і кількості еритроцитів у здорових новонароджених (А.Ф. Тур, Н.П. Шабалов, 1970)

Вік	Еритроцити, 10¹²/л	Гемоглобін г/л
1 година	5,23-6,65	185-231
1 день	6,41-6,77	192-232
2 дні	5,39-6,71	185-223
3 дні	5,24-6,60	186-230
4 дні	5,12-6,48	184-224
5 днів	5,11-6,37	175-213
6 днів	5,03-6,27	178-212

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

7 днів	5,06-6,22	175-219
8 днів	4,99-6,19	174-216
9-15 днів	4,81-6,01	168-208

Таблиця 15

Нормальні значення вмісту гемоглобіну і кількості еритроцитів у здорових дітей першого року (А.Ф. Тур, Н.П. Шабалов, 1970)

Вік	Еритроцити, 10¹²/л	Гемоглобін г/л
1 місяць	4,1-5,3	124-166
2 місяці	3,6-4,8	110-148
3 місяці	3,8-4,6	111-135
4 місяці	4,0-4,8	112-132
5 місяців	3,7-4,5	112-132
6 місяців	3,8-4,6	115-135
7 місяців	3,8-4,6	111-129
8 місяців	3,8-4,6	110-130
9 місяців	3,8-4,6	110-130
10 місяців	3,8-4,6	110-130
11 місяців	3,9-4,7	110-130
12 місяців	3,9-4,7	109-131

Таблиця 16

Нормальні значення вмісту гемоглобіну і кількості еритроцитів у здорових дітей 2-15 років (А.Ф. Тур, Н.П. Шабалов, 1970)

Вік	Еритроцити, 10¹²/л	Гемоглобін г/л
2 роки	4,0-4,4	110-132
3 роки	4,0-4,4	111-133
4 роки	4,0-4,4	112-134
5 років	4,0-4,4	114-134
6 років	4,1-4,5	113-135
7 років	4,0-4,4	115-135
8 років	4,2-4,6	116-138
9 років	4,1-4,5	115-137
10 років	4,2-4,6	118-138
11 років	4,2-4,6	114-140
12 років	4,2-4,6	118-142
13 років	4,2-4,6	117-143
14 років	4,2-4,6	121-145
15 років	4,4-4,8	120-144

Результати еритроцитометрії є істотним моментом для уточнення характеру анемії. Так для ЗДА властиве зміщення еритроцитометричної

кривої Прайс-Джонса вліво, оскільки у периферичній крові багато мікроцитів. Мікроцитами називають еритроцити з діаметром 6,9 мкм і менше. У здорових людей еритроцити, в залежності від діаметру, розподіляються таким чином: нормоцити (діаметр 7,0–8,0 мкм) – 68%, мікроцити – 15,2%, макроцити (діаметр 8,0 мкм і більше) – 16,8%. Необхідно враховувати, що у період активації компенсаторно-приспосувальних механізмів адаптації організму до гіпоксії у хворих на ЗДА збільшується кількість макроцитів, як відображення механізмів, спрямованих на її усунення. Виснаження цих механізмів призводить до переважання мікроцитозу у поєднанні з гіпохромією. З'являються мішенеподібні еритроцити, анулоцити, а при глибокому ДЗ – краплеподібні еритроцити (дакріоцити) і плантоцити. Анізоцитоз і пойкилоцитоз є лабораторними ознаками ЗДА.

Гематокритне число дає уявлення про співвідношення між об'ємами плазми і формених елементів. Цей показник використовують для оцінки ступеня анемії, а також для розрахунку величин, що відображають різні характеристики еритроцитів. Використання розрахунків з урахуванням відхилення на гематокритне число, робить більш точними визначення вмісту біохімічних параметрів у хворих на анемії та еритроцитозі.

Показник МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin) у хворих на ЗДА знижений, оскільки він відображає гіпохромію. Показник МСНС (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) відображає ступінь насичення еритроцита гемоглобіном у відсотках. Для ЗДА властиве зменшення даного показника. Середній об'єм еритроцитів MCV (Mean Corpuscular Volume) також знижений при ЗДА. Обчислюють показник шляхом ділення гематокритного числа на загальну кількість еритроцитів в 1 мкл крові. Середній діаметр еритроцитів обчислюють шляхом множення кожного відсотка клітин з певним діаметром на його значення в мкм, зведеним до суми цих поділів і помноженим на 100. Для ЗДА властиве зниження цього показника відносно норми ($7,55 \pm 0,099$ мкм). Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW) розраховують як коефіцієнт варіації MCV: $RDW = SD/MCV \times 100\%$, де SD – стандартне середньоквадратичне відхилення об'єму еритроцитів від середнього значення. В нормі RDW дорівнює 11,5–14,5%, а при ЗДА збільшується.

Слід зауважити, що анізоцитоз характеризує коливання об'єму еритроцитів і виявляється прибором при автоматичному підрахунку більш точно, ніж при візуальній оцінці мазка крові. Оцінка ступеня анізоцитозу за допомогою мікроскопа може супроводжуватись цілим рядом помилок. При висушуванні еритроцитів у мазку крові їх діаметр зменшується на 10–12% у товстих мазках еритроцити менших розмірів, ніж у тонких. Позбавитися артефактів дозволяє лише автоматизований підрахунок із застосуванням кондуктометричного методу.

Визначення кількості ретикулоцитів у крові є істотним моментом лабораторної діагностики анемії. Для ЗДА властивий нормальний вміст ретикулоцитів. Ретикулоцити – це молоді еритроцити, що утворюються внаслідок втрати нормобластами ядер. За Гейгельмеєром (1938) виділяють V ступенів зрілості ретикулоцитів. У здорової людини міститься від 2 до 10 ретикулоцитів на 1000 еритроцитів, причому в нормі зустрічаються тільки ретикулоцити III і IV ступеня зрілості у співвідношенні відповідно 1/3 і 2/3. посилена регенерація еритроїдного паростка кровотворення супроводжується збільшенням вмісту ретикулоцитів 0, I, II ступенів зрілості. Таке явище називають лівим зсувом ретикулоцитарного ряду. Збільшення кількості ретикулоцитів спостерігають при ЗДА на 7–10-й день при патогенетично обгрунтованому лікуванні (ретикулоцитарний криз) [6, 17, 19]. Показник кількості ретикулоцитів може бути використаний для оцінки ефективності еритропоезу. Величину ефективного еритропоезу за добу (К) визначають за формулою:

$$K = \frac{P_0 - P_4}{4} \times \frac{E \times 24}{1000},$$

де P_0 – число ретикулоцитів у крові у %;
 P_4 – число ретикулоцитів після інкубації крові протягом 4 годин у пробірці при 37°C у %;
 E – кількість еритроцитів у 1 мкл крові.

Нормальне значення К, визначене за цією методикою становить 0,06–0,08×10¹²/л на добу. Це кількість еритроцитів, що утворюється і виходить в 1 л крові периферичного кровотоку.

Таким чином, еритроцити периферичної крові при ЗДА характеризуються гіпохромією, мікроцитозом, пойкилоцитозом (різна форма), анізоцитозом (різна величина), наявністю патологічних форм, як правило, нормальною кількістю ретикулоцитів.

Показники метаболізму заліза при ЗДА характеризуються зменшенням вмісту заліза в сироватці (в нормі у чоловіків і жінок відповідно 13–30 і 12–25 мкмоль/л), збільшенням ЗЗЗС крові (в нормі 30–85 мкмоль/л). Різниця між показниками ЗЗЗС крові і СЗ відображає ЛЗЗС (в нормі менше 47 мкмоль/л). При ЗДА цей показник підвищений. Співвідношення показника ЗС і ЗЗЗСі виражає насичення Тн Fe (норма 16–50%). При ЗДА цей показник знижується. ЗДА характеризується зменшенням вмісту Фн у сироватці крові (норма 15–150 мкг/л). Оцінка запасів Fe в організмі, крім визначення показника Фн, может бути здійснена за десфераловим тестом. Суть останнього полягає у тому, що після внутрішньовенного введення 500 мг десфералу у здорової людини з сечею виділяється від 0,8 до 1,2 мг заліза, тоді як у хворих на ЗДА цей показник знижений. Слід пам'ятати, що показанням для призначення даного тесту може бути лише неможливість довести іншими методами наявність ДЗ в організмі хворого. Визначення

протопорфіринів в еритроцитах хворих на ЗДА показує їх збільшення (норма 18–89 мкмоль). За даними радіологічних досліджень виявляють збільшення кліренсу Fe плазми. На сьогодні найбільш точними методами кількісного визначення Fe в біологічних рідинах і тканинах є методи: спектрального аналізу, нейтронно-активаційний, атомно-абсорбційний, рентген-флюоресцентний. Таким чином, ЗДА характеризується порушеннями метаболізму Fe у сироватці, змінами транспортного і депонованого фондів Fe в організмі.

Вважають, що для діагностики ЗДА морфологічне дослідження кісткового мозку малоінформативне. Проте значимість його істотно зростає, якщо застосувати цитохімічне дослідження із забарвленням мазків на Fe. Існують три класичні методи виявлення неорганічного Fe: 1) метод Peris з берлінською блакиттю; 2) з турбуленовим синім; 3) реакції з утворенням сульфідів заліза. В гематології, найчастіше використовують метод забарвлення з берлінською блакиттю, який базується на утворенні феріферіціаніду при взаємодії іонів тривалентного Fe з фероціанідом у кислому середовищі. Реакція проявляється у вигляді утворення синього або синьо-зеленого осаду феріферіціаніду.

Визначення вмісту Fe у кістковому мозку за допомогою реакції з берлінською блакиттю дає цінну інформацію для оцінки адекватності накопичення Fe в організмі. Великі зерна або конгломерати забарвленого у синій колір Fe у нормі спостерігають у макрофагальних клітинах кісткового мозку або вони вільно лежать між клітинами. Дрібніші гранули можуть спостерігатися у молодих червоних клітинах мазків кісткового мозку після відповідної обробки, а також у клітинах системи фагоцитуючих макрофагів. В макрофагальних елементах залізо виявляється у вигляді не щільних агрегатів і припускають, що воно не ідентичне гранулам, що спостерігаються у дозріваючих червоних клітинах. Таке Fe розглядають як форму накопичення, яка використовується на синтез Hb. Виснаження відкладень Fe спостерігають при ЗДА, а надлишкове накопичення при гемохроматозі, хронічних гемолітичних анеміях, таласемії, рефрактерних анеміях.

Критерії лабораторної діагностики ЗДА наведено в табл. 17.

Таблиця 17

Критерії лабораторної діагностики ЗДА

	Лабораторний показник	Норма	Зміни при ЗДА
1	Морфологічні зміни еритроцитів	нормоцити – 68% мікроцити – 15,2% макроцити – 16,8%	мікроцитоз поєднаний з анізоцитозом, пойкилоцитозом, наявні анулоцити і плантоцити
2	Колірний показник	0,86–1,05	гіпохромія, показник менше 0,86

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

3	Вміст гемоглобіну	жінки – не менше 120 г/л чоловіки – не менше 130 г/л	зменшений
4	MCH	27–31 пг	менше 27 пг
5	MCHC	33–37%	менше 33%
6	MCV	80–100 фл	знижений
7	RDW	11,5 – 14,5%	збільшений
8	Середній діаметр еритроцитів	7,55±0,099 мкм	зменшений
9	Кількість ретикулоцитів	2 – 10:1000	не змінена
10	Коефіцієнт ефективного еритропоезу	0,06 – 0,08 · 10 ¹² л/доба	не змінений або зменшений
11	Залізо сироватки	жінки – 12–25 мкмоль/л чоловіки – 13–30 мкмоль/л	знижене
12	Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові	30–85 мкмоль/л	підвищена
13	Латентна залізовв'язуюча здатність сироватки крові	менше 47 мкмоль/л	понад 47 мкмоль/л
14	Насичення трансферину залізом	16–15%	зменшене
15	Десфераловий тест	0,8–1,2 мг	зменшення
16	Вміст протопорфіринів в еритроцитах	18–89 мкмоль/л	збільшений
17	Забарвлення на залізо	у кістковому мозку присутні сидеробласти	зникнення сидеробластів у пунктаті
18	Рівень феритину	чоловіки 15–150 мкг/л жінки 12–150 мкг/л	зменшення понад 12 мкг/л
19	Рівень розчинних трансферинових рецепторів	0,3-6,9 мг/л	збільшення понад 7 мг/л
20	Рівень гепсидину	60-80 пг/мл	зменшення понад 60 пг/мл

Група по боротьбі з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004) в якості верифікаційних критеріїв ЗДА рекомендує використовувати 3 показники: падіння рівня Нв нижче вікових і статевих норм; зниження вмісту Фн менше 12 мкг/л; підвищення рівня рТфР понад 7 мг/л.

Враховуючи оснащеність наших лабораторій для верифікації діагнозу ЗДА у банальних клінічних ситуаціях достатньо виявити гіпохромну анемію, яка супроводжується морфологічними змінами еритроцитів (колірний показник менше 0,85 і збільшення RDB понад 15%; зниження гемоглобіну в 1 еритроциті, зменшення об'єму еритроцитів, зниження показників МСН менше 25 пг, МСНС менше 30 г/л, MCV менше 75 фл), зменшення вмісту ЗС понад 12 мкг/л, підвищення рівня ЗЗСК понад 70 ммоль/л і зниження концентрації Фн у сироватці крові менше 12 мкг/л.

Для уникнення помилок при інтерпретації результатів досліджень, слід пам'ятати наступне. Одержані результати досліджень можуть не відобразити справжній вміст ЗС, якщо хворий перед дослідженням, навіть короткочасно, вживав препарати Fe. Для визначення Fe слід використовувати пластикові або скляні пробірки, промиті перед дослідженням соляною кислотою і двічі дистильованою водою, оскільки звичайне промивання не гарантує захисту від внесення незначних кількостей Fe. При центрифугуванні пробірки слід закривати пластмасовими корками, оскільки в до них може потрапити залізний пил з центрифуги. Кров для досліджень слід брати натще вранці, оскільки існують добові біоритми коливання концентрації Fe у сироватці. Показники ЗС можуть змінюватися залежно від фаз менструального циклу.

Враховання зазначених вище фактів дозволить уникнути неточностей у дослідженнях та помилок при діагностиці ЗДА.

6.3. Особливості лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії на фоні гострої крововтрати

Питання лабораторної діагностики ЗДА добре висвітлені в спеціальній літературі, але проблема верифікації діагнозу при ЗДА все ще залишається актуальною. Крововтрати, що є однією із причин ЗДА, можуть бути різного обсягу – від незначних до суттєвих. В повсякденній практиці дуже часто виникає необхідність діагностувати факт крововтрати за допомогою лабораторних параметрів, оскільки обсяг крововтрати не завжди можна визначити точно. Це стосується гострих кровотеч в травний канал при виразковій хворобі, варікозному розширенні вен стравоходу, кровотечах у породіль тощо. В той же час лабораторні ознаки гострої крововтрати в таких ситуаціях будуть нівельовані ознаками ЗДА. Вивчаючи літературу, ми не зустріли робіт де були б систематизовані дані відносно комплексної лабораторної діагностики крововтрат при ЗС.

Розглянемо особливості діагностики гострої крововтрати, що виникла на фоні ЛДЗ. ЛДЗ характеризується такими лабораторними

ознаками: нормальною концентрацією Hb і кількістю еритроцитів, відсутністю якісних змін в них, зменшенням рівня СЗ, збільшенням ЗЗС крові, зменшенням насичення Tn Fe та зниженням вмісту Фн в сироватці крові. Відомо, що крововтрати в обсязі 10 – 15% від об'єму циркулюючої крові (ОЦК) організм переносить легко, а втрата до 25% ОЦК супроводжується порушеннями гемодинаміки. ОЦК супроводжується порушеннями гемодинаміки. Гостра крововтрата понад 25% ОЦК супроводжується значним порушенням компенсаторно-адаптаційних механізмів її усунення, змінами циркуляції крові, гемодинамічними розладами, порушенням функцій органів. Провідною ознакою будь-якої гострої кровотечі є швидко виникаючий дефіцит ОЦК і порушення гомеостазу. Для ліквідації дефіциту ОЦК включаються захисні механізми. Виділяють три фази компенсації: рефлекторну, гідремічну та кістково-мозкову.

Перша фаза, рефлекторна, супроводжується спазмом периферичних судин та зменшенням об'єму судинного русла, перерозподіленням кровотоку, централізацією кровообігу. Такі зміни гемодинаміки мають за мету компенсацію дефіциту ОЦК та забезпечують кровообіг у життєво важливих органах, таких як міокард, мозок, нирки, наднирникові залози тощо. В основі компенсаторного механізму, який призводить до спазму судин периферичних тканин - шкіри, підшкірної клітковини, м'язів, лежить додаткове вивільнення наднирниковими залозами катехоламінів, що мають пресорну дію. Порушення кровотоку в нирках супроводжується підвищенням секреції реніну клітинами юкстагломерулярного апарату. Ренін, в свою чергу, впливає на утворення в печінці ангіотензіна. Останній стимулює секрецію альдостерона наднирниками, що супроводжується активізацією реабсорбції натрія в проксимальних каналцях нирок. Затримка натрію і зменшення його екскреції спричиняють утримання води в циркуляторному руслі. В нирках відбувається перерозподілення кровотоку по типу юкстагломерулярного шунта, внаслідок чого приток крові до коркового шару нирок зменшується, а до мозкового – збільшується. Виникає спазм судин клубочків нирок, що супроводжується різким зменшенням діурезу та наступним падінням артеріального тиску в клубочках нижче 40 мм. рт. ст., припиненням фільтрації в ниркових клубочках. Може взагалі припинитись утворення сечі. В стадії олігурії сеча сильно концентрована, її відносна щільність дуже висока, можлива протеїнурія до 1 г/добу. В плазмі крові збільшується концентрація натрію, хлору, сечовини, креатініну. На рефлекторній фазі компенсації гострої кровотрати зменшення ємкості судинного русла призводить до того, що недивлячись на абсолютне зменшення маси циркулюючих еритроцитів (МЦЕ), показники концентрації Hb і кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові, гематокрит, як правило, не змінюються. В умовах ЗДА вище наведені показники відображають загальний ступінь анемізації хворого, а не величину крововтрати чи обсяг зменшення ОЦК.

Тому на протязі першої години після гострої кровотечі (а саме приблизно стільки триває рефлекторна фаза) особливих її лабораторних ознак установити не вдається, слід орієнтуватись на клінічні прояви. Іноді в період кровотечі є зв'язку із підвищенням споживанням тромбоцитів та їх мобілізацією для зупинки кровотечі може спостерігатись тромбоцитопенія. Крововтрата супроводжується зменшенням концентрації фібриногена в плазмі крові. Але недивлячись на це одночасно стимулюється система фібринолізу і посилюється згортання крові. Прискоренню згортання крові сприяє підвищення концентрації деяких гуморальних факторів, зокрема адреналіну. Підвищуються адгезивність і агрегація тромбоцитів, споживання протромбіну, активність тромбіну. Зміна в системі гемостазу після крововтрати зберігаються декілька днів. При масивних кровотечах, як на фоні залізодефіцитної анемії, так і без неї, можливе виникнення синдрому внутрішньосудинного згортання крові. Зміни реології крові, порушення співвідношення форменні елементи: плазма при кровотечі відображуються на функціональному стані еритроцитів. Втрачається їх здатність деформуватись, підвищуються агрегаційні властивості що проявляється складж-феноменом та руйнуванням еритроцитів, появою в плазмі крові тромбопластину.

Регулюючи дію на процеси мікроциркуляції мають стан судинної стінки та її проникливість. Враховуючи, що ЗДА дуже часто поєднується, або спричиняється рядом інших захворювань, стає очевидним, що перебіг патофізіологічних процесів при крововтраті у хворих на ЗДА буде важким.

Друга фаза, гідремична, є наступною фазою компенсації крововтрати, яка розвивається через 2 – 3 години після кровотечі і має різну тривалість. Вона характеризується мобілізацією міжтканинної рідини в судинне русло, виходом із депо еритроцитів і збільшенням ОЦК, зменшенням в'язкості крові, явищами аутогемодилуції, відновленням хвилинного обсягу кровотоку, центральної та периферичної гемодинаміки. В фазі гемодилуції, яка залежно від величини і тривалості крововтрати продовжується від декількох годин до декількох діб, при відновленні ОЦК спостерігається рівномірне зниження концентрації Hb та кількості еритроцитів, зменшення показника гематокриту. Слід відмітити, що крововтрата у здорової людини при цьому супроводжується появою нормохромної анемії (колірний показник 0,86-1,05), яка поєднується з мікро-, пойкило- та анізоцитозом еритроцитів. Цей факт викликає значні диференційно діагностичні проблеми. Ступінь виразності анемії на цій стадії діагностується за показниками Hb, еритроцитів, порівняння показників базового рівня Fe із фактичним, кількості ретикулоцитів тощо.

Зменшення кількості еритроцитів внаслідок гострої кровотечі при залізодефіцитній анемії супроводжується виразним порушенням кисневотранспортної функції крові, гіпоксією периферичних тканин. Гіпоксія, обумовлена крововтратою, супроводжується значними зрушеннями метаболізму. Насамперед, стимулюється синтез ЕПО в нирках, що

призводить до стимуляції еритропоезу в кістковому мозку. Гіпоксія тканин, що значно посилюється після кровотечі у хворих на ЗДА, супроводжується погіршенням гомеостазу, накопиченням недоокислених продуктів обміну, виникненням ацидозу, активізацією фізіологічно активних речовин, які в значних кількостях з'являються, зокрема, внаслідок стимуляції опасистоклітинного апарату та базофілів. До таких речовин належить гепарин, серотонін, гістамін тощо. Гепарин впливає на стан проникливості судинної стінки, внутрішньосудинну гемодинаміку, реологічні властивості крові, стан периваскулярних тканин. Є дані, що рівень гепарину в плазмі крові корелює із ступенем участі в типових патологічних процесах тучноклітинного апарату. До гуморальних регуляторів системи крові належать вазоактивні речовини гістамін та серотонін. Руйнування тромбоцитів супроводжується підвищенням рівня серотоніну у крові. Друга фаза компенсації кровотечі, окрім змін периферичної крові, може супроводжуватись транзиторною гіперглікемією, підвищенням активності ферментів лактатдегідрогенази та аспартатамінотрансферази (що свідчить про порушення функціонування печінки та нирок). В сироватці крові зменшується концентрація натрію, кальцію, підвищується вміст калію, магнію, неорганічного фосфору і хлору. Концентрація хлору в сироватці крові залежить від ступеню ацидозу і зменшується при його декомпенсації. Спостерігається зниження титру комплемента, концентрації антитіл, разом з тим, невеликі повторні кровотечі можуть стимулювати синтез антитіл. Третя фаза компенсації крововтрати кістковомозкова, характеризується еритропоетин-залежною активацією гемопоезу. Найвиразніші зміни гематологічних показників периферичної крові спостерігаються на 5-9 день після крововтрати. Вони обумовлені активною проліферацією кістковомозкових елементів. Якщо у здорових осіб критерієм ефективності гемопоезу після крововтрати є ретикулоцитоз понад 10%, лейкоцитоз понад $10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз $(300-500) \cdot 10^9/\text{л}$, паличкоядерне зрушення, іноді до міелоцитів і нормобластів, то у хворих на залізодефіцитну анемію після крововтрати спостерігається в'яла реакція червоного паростка кровоутворення на ЕПО. Ступінь відповіді на крововтрату з боку еритропоетичних клітин у хворих на ЗДА визначається запасами Fe в депо та його поступленням із їжею, і, звичайно, фактом спинення кровотечі. В цей час рівень ЗС, як правило, визначає його резерви. Після крововтрати спостерігається транзиторне зменшення ЗС, яке змінюється підвищенням, очевидно, для забезпечення кістково-мозкового кровотворення. При наявності резерву Fe в депо, його рівень через декілька днів повертається на початкові значення. При великих за обсягом крововтратах або порожньому депо у хворих на ЗДА рівень ЗС тривалий час може бути низьким. Ступінь виразності анемії після крововтрати у хворих на ЗДА визначається обсягом і темпом крововтрати, часом з моменту кровотечі, станом резерву Fe в депо, початковими показниками концентрації Hb, кількості еритроцитів тощо.

Розділ 7. АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ПРИЧИН, ЩО МОЖУТЬ ВИКЛИКАТИ РОЗВИТОК ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ

Після встановлення залізодефіцитного характеру анемії необхідно виявити причину, яка її обумовила. До виникнення та розвитку ЗДА призводить багато патологічних станів. У пошуках причини анемії можна керуватися наступною схемою.

7.1. Хронічна крововтрата

Гіперполіменорея. У жінок за наявності ЗДА, необхідно проводити ретельне розпитування про менструальні кровотечі (регулярність, тривалість, кількість крові, що втрачається при цьому тощо). Під гіперполіменореєю розуміють стан за якого тривалість місячних становить понад 5 днів, а виділення крові зі згустками – понад одну добу при загальній тривалості циклу менше 26 днів.

У середньому, при нормальних місячних утрачається 30 мл крові, що відповідає втраті 15 мг Fe. Критичною межею для виникнення дефіциту Fe вважають обсяг щомісячних крововтрат, який становить 40-60 мл (20-30 мг Fe). При крововтраті більше 60 мл "повільно, але вірно" розвивається ДЗ. Тим часом, багато жінок не вважають крововтрату в означених обсягах надмірною і не звертаються до лікаря. Тим часом формується ЛДЗ який з часом може перейти в клінічну картину ЗДА.

Разом із гінекологом необхідно постаратись з'ясувати причини гіперполіменореї. Остання спостерігається при дисфункції яєчників, ендометриті, ендометріозі, пухлинах, порушеннях гемостазу, насамперед, тромбоцитопеніях або тромбоцитопатіях тощо.

Хронічні кровотечі із травного тракту є найчастішою причиною виникнення ЗДА у чоловіків.

У здорової людини крововтрати із травного тракту не перевищують 2,5 мл за добу. Для виявлення патологічної крововтрати використовуються наступні методи (наводимо у порядку зменшення їхньої чутливості);

а) реакція Грегерсена на приховану кров стає позитивною при крововтраті понад 15-20 мл за добу. При щоденній крововтраті обсягом до 5-10 мл реакція Грегерсена буде непохитно негативною, але щомісячні втрати заліза при цьому можуть становити 100-125 мг, що за 1-1,5 року призведе до виникнення ЗДА. При регулярних втратах крові обсягом 20-40 мл/добу анемія розвивається протягом 3-4 місяців. Дослідження на приховану кров необхідно проводити декілька разів у різні дні; хворий не повинний у цей час вживати у їжу м'ясні, рибні продукти і приймати препарати Fe.

б) проба Вебера – проводиться з гоаяковою смолою і є малочутливою реакцією. Проба визначається як позитивна при добових крововтратах не менше 30 мл.

в) *проба Пфасмана* - визначення крововтрати після уведення хворому еритроцитів, які мічені радіоактивним хромом (^{51}Cr). Проба дозволяє виявляти приховані крововтрати, при яких кількість крові, що втрачається, може скласти 50,0-100,0 мл/добу, що відповідає втрачанням 25-50 мг заліза;

г) *візуальна оцінка* - виявлення випорожнень чорного кольору (мелени), блювання "кавовою гущею". Для появи мелени крововтрата повинна скласти понад 100-120 мл за добу.

При виявленні хронічної крововтрати проводиться ретельне обстеження травного тракту "від верху до низу". При цьому виключаються:

- захворювання ротової порожнини (пародонтоз, стоматит, гінгівіт);
- хвороби стравоходу (рефлюкс-езофагіт, ерозивний езофагіт, рак тощо);
- кила стравохідного отвору діафрагми;
- варикозне розширення вен стравоходу і кардіального відділу шлунка (при цирозі печінки й інших формах портальної гіпертензії);
- захворювання шлунка (виразкова хвороба, ерозії, рак тощо);
- захворювання кишечника (доброякісні і злоякісні пухлини, неспецифічний виразковий коліт, дивертикул Меккеля, термінальний ілеїт - хвороба Крона, геморой тощо).

Для діагностики означених захворювань застосовують фіброгастродуоденоскопію, гастроскопію, іригоскопію, фіброколоноскопію, ректороманоскопію, колоноскопію, комп'ютерну томографію органів черевної порожнини, сцинтиграфію тощо. При підозрі на дивертикул Меккеля (уроджена аномалія - дефект розвитку жовчного протоку, який локалізується в тонкій кишці, частіше в 10-12 см від сліпої кишки), іноді доводиться проводити діагностичну лапаротомію. Бажано, щоб при першому обстеженні хворого воно було, по можливості, повним: відомі випадки, коли при виявленні діафрагмальної грижі або ерозивного гастриту подальше обстеження не проводилось, а з часом у хворого виявляли запущений рак товстої кишки.

Слід також пам'ятати, що чіткий позитивний ефект від препаратів Fe не виключає наявності пухлини.

Анкілостомоз: глистова інвазія анкілостомаю ("кривоголовкою") неминуче призводить до розвитку ЗДА. Доросла особа, що паразитує у проксимальному відділі тонкої кишки, живе до 5-6 років і харчується кров'ю (кожна особа цього паразита споживає близько 0,3 мл крові за добу). Ця хвороба відома також під назвою "недокрів'я рудокопів", тому що зараження нерідко відбувається в рудниках чи при будівництві тунелів: уперше масові захворювання на анкілостомідоз були зареєстровані в робочих, які копали Сен-Готардський тунель та у рудокопів у шахтах Хемниця. Доведена можливість проникнення личинок анкілостоми через неушкоджену шкіру

(при цьому спостерігають сильно виразну сверблячку і явища локального дерматиту). У період міграції личинок спостерігають еозінофілію, еозінофільні інфільтрати в легенях. Для діагностики цього захворювання найважливішим методом є виявлення яєць анкілостоми в калових масах. До хронічних крововтрат можуть призвести і інші глистові інвазії.

Крововтрати в замкнуті порожнини. Однією з причин прихованої крововтрати можуть бути крововиливи в легенеvu parenхіму при ізольованому легенеvому гемосидерозі. У основі виникнення і розвитку ізольованого легенеvого сидерозу лежить ураження мембрани альвеол із виходом у порожнину альвеол еритроцитів, що фагоцитуються альвеолярними макрофагами. Із гемоглобіну в макрофагах утворюється гемосидерин, що виявляється у великих кількостях у альвеолах і інтерстиціальній тканині. Захворювання характеризується рецидивуючими епізодами пневмонії з поступовим розвитком ЗДА, що супроводжується періодичним підйомом рівня ретикулоцитів у крові. При рентгенографії виявляють хмароподібні множинні, нерідко асиметричні тіні, які можуть зникати протягом 1-2 днів. Фізикальні дані дуже убогі: вислуховують дещо посиленій видих, поодинокі крепітуючі хрипи тощо. Температура тіла частіше не висока. Тінеподібні утворення в легенях обумовлені крововиливами, поява яких супроводжується наявністю у харкотинні "клітин серцевих пороків" - макрофагів, що насичені гемосидерином. Повторні легенеvі крововиливи можуть призвести до розвитку легенеvого гемосидероза. У сумнівних випадках для діагностики гемосидерозу проводять біопсію легень.

Картина легенеvого гемосидероза в поєднанні з важким прогресуючим нефритом - синдром Гудпасчера - також може супроводжуватися залізодефіцитною анемією. Синдром Гудпасчера розвивається в результаті утворення аутоантитіл до базальної мембрани клубочків нирок; означені антитіла діють і на базальну мембрану легенеvих альвеол. Подібну клінічну картину, що формується з клінічних і лабораторних ознак гломерулонефриту та кровохаркотиння, дає ушкодження ендотелію клубочків нирок і судин легень імунними комплексами, що можуть з'явитися у відповідь на інфекційний процес будь-якої природи. Імунні комплекси при цьому нерідко представлені кріоглобулінами (комплекс імуноглобулінів, які випадають в осад при температурі нижче 37°C), вони можуть циркулювати в крові, відкладатися під ендотелієм судин різних органів і тканин, викликаючи розвиток генералізованого васкуліта, наприклад, хвороби Шенлейна - Геноха.

Хронічними крововтратами можуть супроводжуватися глумусні пухлини, особливо при розпаді їхньої маси. Вони виникають у замикаючих артеріях, зустрічаються в деяких артеріовенозних анастомозах, наприклад, у легенях, плеврі, кишечнику, шлунку.

Прихованим джерелом крововтрати можуть виявитися і так звані «шоколадні» кісти. Частіше мова йде про кісти яєчників, повторні крововиливи в які, призводять до дефіциту заліза в організмі. Із гемосидерина, що утворюється в місцях крововиливів, залізо не всмоктується і не утилізується для потреб кровотворення. Такі кісти розпізнаються при ретельному гінекологічному і рентгенологічному дослідженні, за допомогою комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження. В усіх випадках менорай варто виключати і ендометріоз, частота якого складає 2-5%. Ендометріоз - це ектопічне розростання ендометрія, частіше усього в м'язовому і підслизовому шарі матки, рідше екстрагенітально (легені, шлунково-кишковий тракт тощо). Циклічні зміни, що відбуваються у вогнищах ендометріальної тканини призводять до кровотеч в замкнуті порожнини.

Інші крововтрати (при носових кровотечах, що рецидивують, тривалій макрогематурії тощо) рідше служать причиною ЗДА.

Носові кровотечі є причиною розвитку ЗДА, головним чином, у хворих із геморагічними діатезами (спадкова геморагічна телеангіоектазія, тромбоцитопатії, тромбоцитопенічна пурпура).

Гематурія може мати місце при хронічному гематуричному нефриті, IgA-нефропатії, сечокам'яній хворобі, полікістозі нирок, внутрішньосудинному гемолізі. Гематурію, яка призводить до сидеропенії, часто виявляють лише при дослідженні осаду сечі, зокрема, при фарбуванні на гемосидерин за підозри на гемоглобінурію.

Ятрогенні крововтрати. До розвитку ЗДА можуть призводити часті повторні забори крові для досліджень, кровопускання в хворих на еритремію, крововтрати під час процедури гемодіалізу у хворих хронічною нирковою недостатністю.

Хронічна постгеморагічна анемія спостерігається у осіб із синдромом Ластені де Фержоля. При цьому синдромі хворі мають психопатичні відхилення і штучно викликають у себе кровотечі (носові, із ран, з урогенітального тракту, прямої кишки тощо) або зумисне перешкоджають їхньому припиненню.

Донорство. У 12% чоловіків і в 40% жінок нерегламентоване неконтрольоване донорство призводить до прихованого ДЗ, а іноді - головним чином, у жінок-донорів із багаторічним стажем провокує розвиток ЗДА. При донації обсягом 500 мл крові втрачається близько 250 мг Fe. Потреба в Fe у регулярних донорів складає 3-4 мг на добу в чоловіків і 4-5 мг у жінок. Безкоштовний обід за талоном, який у нас одержують донори, не може компенсувати втрату Fe і інших елементів, білків тощо, тому після кожної участі у донорстві треба щонайменше 7-10 днів приймати препарати Fe. Жінки не повинні здавати кров частіше, ніж 2 рази в рік. При виявленні ДЗ у донора регулярні донації крові варто призупинити і після обстеження

та визначення ступеня ДЗ у організмі розпочати приймати препарати Fe під наглядом лікаря.

При неідентифікованому джерелі крововтрати всяка патогенетична терапія ЗДА залишається безперспективною.

7.2.Порушення всмоктування заліза

Fe, що надходить із їжею, знаходиться переважно у тривалентній формі, і тільки після ряду окслювально-відновних реакцій, всмоктується в дванадцятипалій кишці і проксимальних відділах тонкої кишки. Чинники, що відіграють значну роль при всмоктуванні Fe є наступними: соляна кислота шлункового соку; сік дванадцятипалої кишки; вітамін С; швидкість проходження харчової кашки по тонкій кишці, де відбувається усмоктування; потреба в Fe, оскільки, в організмі бідному Fe, його всмоктується більше, ніж в організмі, що насичений Fe.

Ця залежність усмоктування Fe від характеру захворювання використовується в діагностиці. Після великої пероральної дози Fe (200-500 мг препарату) рівень сироваткового Fe в організмі, бідному Fe, підвищується через 2-4 години значно сильніше, ніж у нормальних осіб, унаслідок підвищеного усмоктування Fe. Дана проба допомагає діагностувати прихований ДЗ. Підвищення усмоктування не спостерігається при анеміях, які є резистентними до призначення засобів Fe і обумовлені інфекційними і пухлинними захворюваннями.

При порушенні всмоктування Fe а, обумовленому тим або іншим із згаданих чинників, розвивається картина есенціальної гіпохромної анемії або ахілічної хлоранемії, що відрізняється деякими особливостями: уражаються винятково жінки середнього віку; шлунковий сік у таких хворих є гіпо- або анацидним, ахілія не є стійкою до гістаміну, а повна ахілія буває надзвичайно рідко; особливо різким є виражене порушення тканинної трофіки (зміни слизових, нігтів, шкіри тощо) із їхніми наслідками, наприклад, синдром Пламмера - Вінсона.

7.3. Підвищена потреба у залізі

1. У жінок різке підвищення потреби у Fe спостерігається в період вагітності. "Два життя в одній жінці" - писав про цей період римський лікар Цельс. Після пологів і при лактації жінці також необхідна підвищена кількість Fe. Якщо з'являється гіпохромна анемія під час вагітності, то вірогідніше за все мова йде про есенціальну гіпохромну анемію вагітних (підвищені витрати Fe материнським організмом). Під час вагітності збільшення маси циркулюючих еритроцитів вимагає близько 500 мг заліза для забезпечення еритроцитопоезу, потреби плода в Fe складають 500 -700

мг, на формування плаценти іде 250-300 мг. Крововтрата при пологах супроводжується втратою Fe в 100-150 мг. При лактації Fe втрачається близько 1 мг/л грудного молока. Заощадження Fe за рахунок припинення менструацій не компенсує цих утрат. Якщо потреба в Fe в I-му триместрі вагітності близька до норми, то в II-му вона зростає до 3 мг у добу, а в III-му - 3,5-4,0 мг у добу.

Чим більше було у жінки вагітностей і родів, тим коротші інтервали між родами, тим швидше виникає у неї ЗДА.

Навіть при нормальному рівні Hb (понад 110 г/л) вагітні жінки в II и III триместрах повинні одержувати 30-50 мг медикаментозного заліза щодоби, а якщо до вагітності був прихований ДЗ, то - 50-120 мг.

2. *Період статевого дозрівання* нерідко супроводжується розвитком ЗДА (анемії підлітків, ювенільний хлороз). ЗДА у підлітків пов'язана з посиленням ростом та збільшенням маси тіла. У дівчат у формуванні ДЗ відіграють патогенетичну роль поява менструальних крововтрат, підвищення естрогенного фону, неправильне харчування у зв'язку з бажанням схуднути тощо.

Звичайно, серед підлітків із ЗДА досить багато і таких, у кого втрачається кров через травний тракт (обстеження його є обов'язковим). Велике значення має ДЗ як спадщина періоду новонародженості. Для хлорозу характерним є значне зниження рівня ЗС. Ця форма анемії, що уражає винятково молодих дівчат у пубертатному віці, у даний час спостерігається набагато рідше, ніж раніше. Переважають при цьому симптоми загальної стомлюваності і підвищеної потреби у сні. Сюди приєднуються загальні прояви анемії - серцебиття, задишка при перенарузі, шум у вухах, мерзлякуватість, схильність до непритомних станів.

Патогенетичні механізми порушень метаболізму Fe при хлорозі є складнішими. Секреторна функція шлунка у таких хворих залишається непорушеною, тому мова не може йти про просте порушення усмоктування заліза внаслідок дефіциту соляної кислоти. Мабуть, відіграють роль ендокринні чинники, підвищене споживання Fe в процесі росту і вегетативні порушення. Підвищена втрата Fe при менструаціях (у всякому разі на початку хвороби) і підвищена потреба у Fe в період незакінченого росту вже самі по собі можуть пояснити збіднення організму Fe у період статевого дозрівання. Ознаки порушення трофіки тканин сильно відступають на задній план, тому що при хлорозі мова йде не про захворювання, яке триває роками, а скоріше про гостре захворювання.

3. *Заняття спортом* у деяких випадках можуть сприяти виникненню ДЗ. Мають значення підвищена потреба в Fe при великих фізичних навантаженнях, особливо в поєднанні з недостатнім харчуванням, зростання м'язової маси (кількості міоглобіну), збільшення втрати Fe з потом, зниження утилізації Fe в кишечнику при тривалих перевантаженнях. Дослідження показали, що в лижників тиждень інтенсивних тренувань (по 50-60 км пробігу

в день) призводить до достовірного зниження концентрації Hb і помітної мобілізації Fe з депо. У зв'язку з означеним, спортсменам у період інтенсивних тренувань рекомендується двохтижневий профілактичний прийом препаратів Fe.

4. Підвищена потреба в Fe або його відносний дефіцит можуть спостерігатися у хворих В₁₂-дефіцитною анемією на фоні лікування вітаміном В₁₂, коли внаслідок виникнення інтенсивного нормобластичного кровотворення потрібна більша кількість Fe, ніж може бути забезпечено наявними запасами. Аналогічна ситуація розвивається і при уремичній анемії.

ЗДА, яка обумовлена підвищеними витратами Fe при інфекціях, пухлинах і втратах Fe навряд чи представляє які діагностичні труднощі (за умови, якщо виявлене основне захворювання). Тривалі гіпохромні анемії незрозумілого походження зобов'язують водночас виключити приховані джерела кровотечі або наявність пухлини.

7.4. Недостатнє надходження заліза з їжею

ЗДА може розвиватися внаслідок недостатнього надходження Fe з харчовими продуктами. Подібні порушення можуть спостерігатись у осіб із низьким соціально-економічним рівнем життя, вегетаріанців, у хворих із психічною анорексією. Виникнення аліментарної (нутритивної) ЗДА можливо у суворих вегетаріанців, які споживають їжу, де цілком відсутнє гемове залізо. Особливо шкідливо при цьому і часте уживання міцного чаю. Одноманітна молочна дієта, якою могли захоплюватися багато років підряд хворі на виразкову хворобу, іноді також сприяла анемізації цих хворих. Але у цій ситуації не можливо заперечувати і інший, хронічний постгеморагічний характер виникнення анемії. Анемія у немовлят і маленьких дітей при вживанні козячого молока є прототипом аліментарної ЗДА.

7.5. Порушення транспортування заліза

ЗДА, виникнення якої пов'язане з порушенням транспортування заліза (уроджена антрансферинемія, поява антитіл до Тн, втрати Тн при нефротичному синдромі) зустрічається рідко і виявляється, за звичай, після дослідження концентрації Тн у сироватці крові (відзначається його зниження).

Подібні ситуації можуть виникати при гіпопротеїнемії різного генезу (нефротичний синдром із вираженою протеїнурією, порушенням білкової-синтетичної функції печінки, синдромі порушення усмоктування, аліментарній недостатності тощо). Виражене зниження концентрації Тн може мати генетично успадкований характер.

Приблизно у 10% хворих при ретельному обстеженні причину ЗДА установити не вдається.

Розділ 8. ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ

За наявності у хворого гіпохромної мікроцитарної анемії проводять диференційну діагностику залізодефіцитної анемії із тими захворюваннями, які, насамперед, пов'язані із вторинним дефіцитом заліза на фоні основного захворювання та хворобами, що супроводжуються гіпохромією та мікроцитозом еритроцитів. Це таласемія, мієлодиспластичний синдром, насамперед, рефрактерна анемія, сидероахрестична анемія, анемія внаслідок хронічних запальних процесів, хронічна свинцева інтоксикація тощо. Вторинним дефіцитом заліза супроводжуються наступні клінічні синдроми: Бендлера (Bandler), Б'єркмана-Хейльмейєра (Bjorkman-Heilmejer), Хейнера (Heiner), квашиоркор (kwashiorkor), Ламблена (Lambling), Ліана-Сіг'є-Велті (Lian-Siguier-Welti), Люті-Сорда-Бютлера (Luthi-Sordat-Butler), Менетріє (Menetrier), Опіца (Opitz), Ослера (Osler), Шуплі (Schuppli), С'єгрена (Sjogren) тощо.

Мікроцитозом та гіпохромією еритроцитів можуть супроводжуватися наступні клінічні синдроми: Бекуїнна-Ейгера (Bekwin-Eiger), Беньяміна (Benjamin), Бурке (Burke), Кошуа-Еппінгера-Фругоні (Cauchois-Eppinger-Frugoni), Селена-Геллерстедта (Ceelen-Gellerstedt), Чедіака-Хігаші (Chediak-Higashi), Кулі (Cooley), Деблера (Debler), Ескамільї-Ліссера (Escamilla-Lisser), Фатге (Fagge), Гоше (Gaucher), Хейка-Асмана (Heuck-Assmann), Хортон-ІІ (Horton-II), Якобсена-Бродвалла (Jacobsen-Brodwall), Якша-Айєма (Jaksch-Hayem), Калера (Kahler), Капозі (Kaposi), Лібмана-Сакса (Libman-Sacks), Лорена (Lorain), Рандла-Фоллза (Rundles-Falls), Уїпла (Whipple), Зельцера-Каплана (Zuelzer-Kaplan) тощо.

Для гіпохромної анемії, що обумовлена хронічною свинцевою інтоксикацією, диференційно-діагностичними ознаками є нормальна або зменшена кількість ретикулоцитів у периферичній крові, наявність базofilної пунктації в еритроцитах, збільшення концентрації дельта-амінолевулінової кислоти та свинцю у сечі. Селезінка, як правило, не збільшена.

Гіпохромна анемія при еритропоетичній порфірії характеризується тим, що за особливостями характеру успадкування, на означене захворювання хворіють тільки чоловіки. Захворювання носить сімейний характер, виявляють еритропоетичну порфірію, як правило, у дитинстві. Сеча хворих бурого або червоного кольору. Сонячні промені викликають появу опіків, пухирів, виразок та рубців на відкритих ділянках шкіри. Кількість ретикулоцитів нормальна або дещо підвищена. Вміст заліза у сироватці підвищений. Збільшена концентрація протопорфіринів у еритроцитах та калових масах, в той же час їх вміст у сечі є нормальним. Властивою ознакою є збільшення селезінки.

Дефіцит міді у організмі може також супроводжуватися появою та розвитком гіпохромної анемії, що поєднується, як правило, із нейтропенією. Нейтропенія є однією із ранніх ознак дефіциту міді. Виявляються вторинні зміни метаболізму заліза у вигляді його дефіциту. Зменшується вміст міді та церулоплазміну у плазмі крові, з'являється гіпопротеїнемія. Виявляють вторинні зміни кісток (остеопороз), може спостерігатися діарея.

При дефіциті цинку може формуватися анемія, що іноді має гіпохромний характер. Властивими клінічними ознаками дефіциту цинку є апатія, депресія, психо-емоційні розлади, тремор, порушення координації рухів, алопеція, діарея, порушення росту, гіпогонадізм, вторинні зміни слизових оболонок ротової і носової порожнин, гіпогевзія (зменшення смакової чутливості), дисгевзія (спотворення смаку), анорексія (відсутність апетиту), гемералопія (порушення адаптації до темноти – “куряча сліпота”) тощо. При цілеспрямованому дослідженні виявляють зменшення концентрації цинку у плазмі крові, добовій сечі та зменшення вмісту цинку у клітинах крові, яке виявляють за допомогою цитохімічних реакцій.

Мієлодиспластичний синдром, до якого на сьогодні включають гетерогенну групу набутих порушень гемопоезу, які не можуть однозначно трактуватись як загальноприйняті нозологічні форми гематологічних захворювань, також можуть супроводжуватись гіпохромією та мікроцитозом еритроцитів та вторинними порушеннями метаболізму Fe. На сьогодні виділяють наступні форми мієлодиспластичного синдрому: рефрактерну анемію, рефрактерну анемію з надмірною кількістю кільцевих сидеробластів або сидеробластну анемію з ринг-формами, рефрактерну анемію з надмірною кількістю бластів, рефрактерну анемію з надмірною кількістю бластів та бластною трансформацією тощо. Наведені вище форми мієлодиспластичного синдрому можуть супроводжувати анемією з появою анізо- і поїкілоцитозу еритроцитів, наявністю ядромістких форм еритроїдного ряду у периферичній крові. Часто еритроїдні елементи кісткового мозку мають різноманітні відхилення у вигляді мегалобластоїдності, багатоядерності, пікнозу, фрагментації та вакуолізації ядер та цитоплазми, базофілії та базофільної пунктації цитоплазми. Властивим є переважання аномалій ядер над аномаліями цитоплазми клітин. Кількість бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові відрізняється при різних формах мієлодиспластичного синдрому. У ряді випадків форми мієлодиспластичного синдрому можуть трансформуватися у гострий лейкоз.

Дані щодо основних лабораторних критеріїв при проведенні диференційної діагностики при деяких анеміях наведені у табл.18.

Диференційна діагностика анемії

Лабораторний критерій	Залізодефіцитна анемія	β-таласемія	Анемія при хронічних запальних процесах	Мегалобластні анемії
Число ретикулоцитів	норма	підвищено	Норма або підвищено	підвищено
Залізо сироватки	знижено	підвищено	норма або знижено	підвищено
Загальна залізов'язуюча здатність сироватки	підвищено	підвищено	норма або знижено	норма
Феритин сироватки	знижено	підвищено	підвищено	норма
Еритроцитарний протопорфірин	підвищено	норма	підвищено	норма
Вміст HbA ₂	знижено	підвищено	норма	норма
Базофільна пунктація еритроцитів	–	+	–	+
Проба з десфералом	–	+	–	+
Кількість сидеробластів і сидероцитів	знижено	підвищено	підвищено	норма
Ефект від лікування				

засобами заліза	+	-	±	-
-----------------	---	---	---	---

Примітка: (+) - наявність ознаки, (-) - відсутність ознаки, (±) - ознака не постійна.

Диференційна діагностика ЗДА є кропіткою справою, що потребує від лікаря доброго володіння спеціальними знаннями та навичками.

8.1. Лабораторні методи, що застосовуються при проведенні диференційної діагностики анемії

8.1.1. Визначення механічної резистентності еритроцитів

Визначення механічної резистентності еритроцитів має важливе значення для диференційної діагностики ЗДА та набутих гемолітичних анемії. Використовують метод Шина-Кастла-Флемінга та Мармонта-Біанкі.

Метод Шина-Кастла-Флемінга полягає в механічному травмуванні еритроцитів до їх руйнування та виділення Нв в плазму. Для забезпечення метода необхідний спеціальний апарат для струшування. Для забезпечення досліду використовують 0,85% розчин хлориду натрію.

Методика. 20,0 мл венозної крові дефібринують, виливають у спеціальний стаканчик і вставляють в апарат-струшувач. Струшування здійснюють 30 хвилин при 120 коливаннях за 1 хвилину. Потім пробірку з кров'ю центрифугують. Збирають надосадовий прошарок плазми і колориметричним методом досліджують кількість вільного гемоглобіну. В нормі вміст вільного гемоглобіну сягає 1,5-3,5%.

Метод Мармонта-Біанкі полягає в неповному руйнуванні еритроцитів до окремих фрагментів-уламків.

Реактиви: 2,8% розчин натрію цитрату, 0,5% розчин желатини, розчин Рінгера-Локка.

Методика: Кров об'ємом 1,0 мл стабілізовану сумішшю реактивів (по 2,0 мл кожного) центрифугують 5 хвилин при 500 об./хв. Фрагменти еритроцитів, що утворюються при цьому спливають у шар плазми. Плазму відбирають у чисту пробірку, а кров знову центрифугують 5 хвилин, при 500 об./хв. Із отриманого після останнього центрифугування осаду, що містить фрагменти еритроцитів, готують мазки та нативні препарати. При мікроскопічному дослідженні серед цілих еритроцитів знаходять фрагменти різної величини і форми. Для кількісної оцінки ступеню руйнування еритроцитів підраховують кількість фрагментів відносно 1000 еритроцитів в фарбованих за Паппенгеймом мазках. У здорових людей фрагментація еритроцитів незначна і сягає 0,75-3%. Перевищення цього показника слід вважати патологією.

Клінічне значення. Механічна резистентність еритроцитів знижується у хворих на гіпер- та гіпохромні анемії. Зниження механічної резистентності при цих анеміях, як правило, поєднується з підвищеною осмотичною резистентністю. У хворих із уродженим мікросфероцитозом руйнування еритроцитів на фрагменти не спостерігається.

8.1.2. Визначення теплової резистентності еритроцитів

Методика. Для дослідження беруть 5,0 мл венозної крові та ставляють в термостат на 12 годин при температурі +37°C. Якщо відбувається тепловий гемоліз еритроцитів, то сироватка забарвлюється в рожевий колір. Інтенсивність забарвлення залежить від ступеню гемолізу. Поява теплового гемолізу властива для еритроцитів від хворих на хворобу Маркіафави-Мікелі. В нормі забарвлення сироватки не змінюється.

8.1.3. Визначення кислотної резистентності еритроцитів

Кислотну резистентність визначають за методом Хема та методом Терскова-Гітельсона в модифікації Воробйова.

8.1.3.1. Методика проби Хема

Венозну кров дефібринують та центрифугують. Отриману сироватку вносять по 0,5 мл в дві пробірки. В одну із пробірок додають 0,05 мл 0,2 н розчину соляної кислоти. Еритроцити хворого промивають фізіологічним розчином та готують їх 50% завис (суспензію). Отриманий завис вносять по 1 краплі в кожен із 2-х пробірок та ставляють в термостат на 1 годину при температурі 37°C.

Клінічне значення. При хворобі Маркіафави-Мікелі та деяких гемолітичних анеміях в пробірці з підкисленою сироваткою виявляють гемоліз.

8.1.3.2. Метод Терскова-Гітельсона в модифікації Воробйова

Реактиви: 0,85 % розчин хлориду натрію, 0,002 н розчин соляної кислоти в фізіологічному розчині.

Методика: Дві-три краплі крові хворого змішують у пробірці з ізотонічним розчином хлориду натрію до отримання в колориметрі оптичної щільності 0,7 при червоному світлофільтрі. В лівий світловий пучок установлюють кювету з досліджуваною кров'ю, а в правий— пусту кювету від приладу. Після цього завис (суспензію) еритроцитів виливають у пробірку і вносять 2,0 мл завису еритроцитів в кювету. Відмічають час (зручніше користуватись секундоміром) і додають в кювету 2,0 мл 0,002 н розчину соляної кислоти. Точно через 30 секунд визначають екстинкцію— Е 0'30". Потім кожні 30 секунд досліджують екстинкцію до тих пір, поки величина екстинкції не перестане зменшуватися.

Оскільки червоний фільтр практично не чутливий до кольору гемоглобіну, то екстинкція залежить тільки від кількості еритроцитів у пробі. Поступове зменшення екстинкції, що спостерігають кожні 30 секунд,

є наслідком поступового руйнування еритроцитів. Ступінь зменшення екстинкції визначають приймаючи різницю E-E 0' 30" за 100%.

Клінічне значення. Нормальна еритроцитограма з 0,002 н розчином соляної кислоти у дорослих характеризується слабким зниженням кривої до 2 хвилин, Швидким підвищенням з максимумом до 3'30" з наступним поступовим зниженням та досягненням нульової відмітки до 7'30". Криву умовно можна розмежувати на 3 основні фрагменти: фрагмент від 7'30" до 5'30 " відображує підвищену кислотну стійкість молодих еритроцитів віком до 28-30 днів (в нормі 20-25% всіх клітин), фрагмент від 4'30" до 3'30" - середня стійкість еритроцитів віком 30-90 днів (в нормі 45-50% всіх еритроцитів), а фрагмент від 3'00" до 1'30" - зниженої стійкості еритроцитів, які мають вік більше 90 днів (в нормі 20-25% усіх еритроцитів). При анеміях можуть з'являтися фрагменти кислотної еритрограми з стійкими та високостійкими еритроцитами $E > 7'30"$ або низькостійкими - $E < 1'30"$. Розширення еритрограми вправо (з нормально розміщеним максимумом та кінцем) може обумовлюватись збільшенням кількості молодих еритроцитів і вказувати на регенераторний стан кісткового мозку. Розширення еритрограми та здвиг кінця вправо з появою двох або більше максимумів спостерігається при мегалобластних анеміях та лейкозах. Зрушення еритрограми та її максимуму вліво свідчить про наявність еритроцитів з низькою кислотною резистентністю, що може спостерігатися при інфекційних процесах, інтоксикаціях, отруєнні гемолітичними ядами, апластичних станах. Для гемолітичних анемій властиві низькі, розширені вправо криві з декількома максимумами.

8.1.4. Визначення гемосидерину в сечі (за Perls)

При редукції Hb, Fe, що входило до його складу, поглинається епітелієм ниркових каналців та включається до складу гемосидерину. Епітелій ниркових каналців при злущуванні попадає в сечу і може містити гранули гемосидерину. При уважному спостереженні за осадом сечі після центригування, кристали гемосидерину можна спостерігати і без спеціального фарбування. Дія більш чіткого його визначення застосовують метод Перльса. Його здійснюють так. Після центригування, надосадовий шар сечі вилучають, а до осаду додають розчин 1% жовтої кров'яної солі та 1% розчин соляної кислоти. Залишають на 10 хвилин. Перемішують та центрифугують. Продивляються осад. Гемосидерин виявляють у вигляді гранул синього кольору. Тест застосовується для диференційної діагностики гемолітичних анемій.

8.1.5. Сахарозна проба

В основі методу лежить той факт, що у хворих на нічну пароксизмальну гемоглобінурію та гемолізинову форму аутоімунної гемолітичної анемії еритроцити руйнуються в розчинах з низькою іонною силою з присутності комплементу. Для проведення дослідження необхідний спектрофотометр та фотоколориметр, водяна баня, термостат, центрифуга.

Реактиви:

1. Розчин сахарози: 9.42 г сахарози розчиняють в фосфатному буфері рН 6,2; 0,005 М (91,0 мл 0,005 М NaH_2PO_4 та 9,0 мл 0,005 М NaHPO_4).

2. Реактив для визначення гемоглобіну: 200 мг червоної кров'яної солі розчиняють в 1000.0 мл дистильованої води, додаючи розчину 0,5 мл ацетатціангідрину.

Хід визначення: У хворого беруть кров із вени у дві пробірки (одна суха, друга - із стабілізатором - розчин лимоннокислого натрію). Пробірку із розчином антикоагулянту центрифугують, двічі відмиваючи еритроцити фізіологічним розчином. Після відмивання вилучають надосадову рідину, беруть 0,4 мл концентрату еритроцитів, додають 0,25 мл фізіологічного розчину. Одночасно беруть кров донора із аналогічною груповою належністю за системами антигенів АВ0 та резус, у дві пробірки - суху та із стабілізатором. Обробляють обидві проби так же, як і кров хворого. Донорську сироватку об'ємом 0,5 мл вносять до сухої пробірки, розміщують в водяній бані при температурі 56°C на 30 хвилин для інактивації комплементу. Сироватка придатна для постановки дослідження тільки в день її взяття. Протягом дня її зберігають у холодильнику.

Пробірки (всі 8) ставляють в термостат на 30 хв. при температурі 37°C, після чого центрифугують. Для кількісної оцінки ступеню гемолізу в чисті пробірки вносять по 3-4 мл реактиву (№ 2) для визначення гемоглобіну та 0,6 мл надосадового шару рідини із кожної пробірки. Через 10 хв. вміст пробірок фотометрують на спектрофотометрі при зеленому світлофільтрі та довжині хвилі 540 нм. За контроль мають розчин для визначення гемоглобіну. Роблять по два заміри та визначають середню величину із кожного заміру. Процент гемолізу встановлюють за відповідною формулою.

Проводять перехресне визначення гемолізу у пробірках № 2 та № 7 (100% гемоліз).

Оцінка результатів та їх клінічне значення. В нормі у пробірці №1, що містила еритроцити хворого, гемоліз не повинен перевищувати 2-3%. При пароксизмальній нічній гемоглобінурії (хвороба Маркіафави-Мікелі) та гемолізиновій формі аутоімунної гемолітичної анемії в пробірці №1 процент гемолізу буде перевищувати 6%. У контрольних пробірках (№4 - що містить еритроцити хворого та інактивовану сироватку донора; №5 - що містить еритроцити та сироватку донора; № 6 - що містить замість сироватки

фізіологічний розчин) гемоліз не повинен перевищувати 1 - 2%. Перехрестна сахарозна проба (пробірка № 2) буває позитивною за наявності гемолізинів у сироватці крові при гемолізиновій формі аутоімунної гемолітичної анемії, однак при цьому захворюванні вона може бути і негативною. В пробірці № 8 (еритроцити хворого і його ж сироватка) гемоліз буває як при хворобі Маркіафі-Міккелі так і при гемолізиновій формі аутоімунної гемолітичної анемії. При хворобі Маркіафави - Мікелі найвираженіший гемоліз виявляють в пробірці № 1, менший - в № 3 та його відсутність в № 2. При гемолізиновій формі аутоімунної гемолітичної анемії найбільший результат гемолізу виявляють в пробірці № 3, менший - в № 1. У пробірці № 2 може мати місце гемоліз також при цій патології, але його відсутність теж не можна трактувати однозначно.

Розділ 9. ПОЄДНАНА ФОРМА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ ТА В₁₂ДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ (диморфна анемія)

9.1. Вплив одночасного дефіциту заліза та вітаміну В₁₂ на еритропоез

Дослідження останніх років показують, що обмін Fe в організмі тісно пов'язаний з обміном деяких вітамінів та мікроелементів. Засвоєння Fe і його нормальний обмін контролюється мікроелементами з доведеною біогенністю (Zn, Cu, Mn, Co, F, J, Mo, Se, Ni, Cr, Al, Vd, Sn, Si). ЗДА супроводжує дефіцит деяких есенціальних мікроелементів (Se, Cu, Zn, Mn, Co, Ni тощо), що входять до складу антиоксидантних металоензимів, а деякі дослідники пропонують розглядати ЗДА як полімікроелементоз. Однак в літературі існують дані, що на фоні значного зниження ЗС спостерігають високий рівень Cu в сироватці; додавання Zn в феропрепарати не покращує обмін Fe і динаміку показників червоної крові у вагітних із ЗДА; а одночасне вживання солей Fe з іншими двоховалентними металами знижує його абсорбцію із-за конкурентного антагонізму за зв'язування з DCT-1.

Багатьма авторами була доведена полівітамінна недостатність (дефіцит вітаміну С, А, Е, D, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₉, В₁₂) при ЗДА, спектр та ступінь якої визначається глибиною ДЗ, зокрема у дітей раннього та шкільного віку, у вагітних та жінок в період лактації, у жінок репродуктивного та осіб похилого віку. Проте в деяких дослідженнях встановлено, що вживання полівітамінних та полімінеральних комплексів разом з препаратами Fe під час вагітності не покращує гематологічний статус та обмін Fe порівняно з вживанням лише препаратів Fe.

В клінічній практиці, найчастіше при синдромі мальабсорбції, резекціях тонкого кишківника, хронічних дифузних захворюваннях печінки зустрічаються анемії, зумовлені поєднанням дефіциту вітамінів, мікроелементів та білку, що названі полідефіцитними чи полівалентними.

Поміж дефіцитних анемії найпоширенішими є ізольовані ЗДА (80-90 %) та В₁₂дефіцитна анемія (1,5-5 %). Одночасний вплив дефіциту цих двох самостійних патогенетичних факторів (Fe, вітамін В₁₂), що порушують нормальне кровотворення, зустрічається нечасто і представляє труднощі для клінічної, лабораторної діагностики (виникає «діагностичний глухий кут») та вибору лікувальної тактики.

Основними чинниками виникнення поєднаної форми ЗДА і В₁₂дефіцитної анемії є збільшені потреби у Fe та вітаміні В₁₂; цитостатична терапія; онкологічна патологія; знижена абсорбція мікронутрієнтів в кишківнику; постгастрорезекційні стани; комбінація захворювань, що призводять до окремих дефіцитів, наприклад поєднання гемороїдальних або інших кровотеч з атрофічним гастритом; розвиток атрофічного гастриту на фоні тривалоперсистуючої ЗДА; інфікованість *Helicobacter pylori* тощо. Найчастіше поєднана форма ЗДА і В₁₂дефіцитної анемії зустрічається у осіб похилого та старечого віку в зв'язку з наявністю поліморбідності.

Виявлення ЗДА ще не виключає одночасної наявності V_{12} дефіцитної анемії, адже розвиток мегалобластної анемії на фоні ЗДА маскує специфічні для ДЗ морфологічні ознаки клітин периферичної крові та кісткового мозку, і навпаки – ЗДА здатна нівелювати характерні риси V_{12} дефіцитної анемії. Гіпорегенераторний нормохромний нормоцитарний чи гіпохромний мікроцитарний характер анемії, зумовленої ДЗ, не виключає одночасної наявності ще й мегалобластної анемії. В одних випадках при наявності поєднаної форми ЗДА і V_{12} дефіцитної анемії в периферичній крові спостерігається мікроцитоз з гіперсегментацією ядер нейтрофілів, в інших – MCV лише незначно підвищений чи нормальний (замаскований макроцитоз). В мазку виявляється диморфізм еритроцитів: одночасна присутність мікро- та макроцитів, макроцитів та гіпохромних еритроцитів. Враховуючи таку двоякість морфології клітин червоної крові, спочатку Тровелл, а потім Берлинер Г.Б. зі співавторами (2002) назвали таку анемію диморфною, а Гласс – бівалентною. В кістковому мозку визначаються ранній чи чітко виражений мегалобластний гемопоєз з високим відсотком ніжнозернистих сидеробластів, інколи – тільки ознаки ДЗ.

За даними Берлинер Г.Б. зі співавторами (2002), диморфні анемії характеризуються меншими проявами вторинної сидероахрезії, що притаманно мегалобластному еритропоєзу.

Поява субіктеричності, глоситу, нормалізація кольорового показника та сироваткового заліза, особливо на фоні нестійкого підвищення рівню гемоглобіну чи повної неефективності моноферотерапії без ретикулоцитарного кризу, вказує на приєднання дефіциту вітаміну V_{12} до ЗДА.

Багато авторів рекомендують вживати при ЗДА разом з фероперпаратами ще цианокобаламін та фолієву кислоту, або застосовувати полівітамінномінеральні комплекси. В той же час інші клініцисти вказують на недоцільність одночасного призначення при ЗДА разом з препаратами Fe ще й вітамінів V_9 та V_{12} , адже таке неадекватне застосування протианемічних засобів здатне «змазувати» клінічну картину дефіцитної анемії. У хворих із ізольованою ЗДА спостерігають достовірно підвищення рівнів вітаміну V_{12} і фолатів в сироватці та еритроцитах, що пов'язано з різкою редукцією споживання цих вітамінів для синтезу еритробластів в умовах зниження маси синтезуємого Hb. Часто у хворих при поєднаній формі ЗДА і V_{12} дефіцитної анемії дефіцит вітаміну V_{12} проявляється лише на фоні монотерапії препаратами Fe, і навпаки. Вивчаючи особливості мегалобластного еритропоєзу в динаміці лікування вітаміном V_{12} , спостерігали появу мікроцитів, зумовлених прихованим ДЗ; а вивчаючи еритропоєз при ЗДА в динаміці лікування феропрепаратами – появу макроцитів із-за замаскованого мегалобластичного кровотворення.

Складність діагностики ЗДА полягає ще й в тому, що при лікуванні вітаміном V_{12} „справжньої” V_{12} дефіцитної анемії може розвинутихся так званий утилізаційний дефіцит Fe (на 2-3 добу лікування відбувається трансформація повільного мегалобластичного типу кровотворення в швидкий нормобластичний, що призводить до активної утилізації Fe з

сидеробластів кісткового мозку та подальшою транзиторною гіпоферемією, але зі збереженням нормальної кількості Fe в печінці), а при лікуванні ЗДА препаратами Fe – дефіцит вітаміну B₁₂ або B₉ (в зв'язку з посиленням засвоєнням цих вітамінів для еритропоезу при збільшеному синтезі Hb). Вказані утилізаційні дефіцити не потребують замісної корекції.

Підсумовуючи вище наведене, ми констатуємо, що клінічні та морфологічні прояви, принципи діагностики і лікування ізольованих ЗДА та B₁₂дефіцитної анемії добре відомі. Однак роботи, в яких висвітлено роль одночасного ДЗ та вітаміну B₁₂ у генезі анемічного синдрому є поодинокими, з розрізненими, інколи навіть суперечливими, фактичними даними, мають скоріше описовий характер і не дають змоги сформулювати диференційно-діагностичні критерії ЗДА та B₁₂дефіцитної анемії.

9.2. Клінічний поліморфізм анемії, що обумовлена комбінацією дефіциту заліза і вітаміна B₁₂, її диференційно-діагностичні критерії

Блідість шкіри та слизових і симптоми, зумовлені гемічною гіпоксією серцево-судинної (задишка змішаного характеру, тахікардія, кардіалгія, функціональний пансистолічний шум «дзиги» над всіма точками аускультатії серця і в проекції магістральних судин) та центральної нервової систем (головокружіння і запаморочення, головний біль у малопровітрюваному приміщенні, підвищена втомлюваність, зниження працездатності), однаково часто зустрічаються при ЗДА+B₁₂ДА, ЗДА та B₁₂ДА (достовірних відмінностей в частоті цих проявів у наведених групах не виявлено. Частота таких клінічних проявів гіпоксії центральної нервової системи, як шум і дзвін у вухах, потемніння в очах, мерехтіння «мушок» перед очима, погіршення пам'яті та настрою у хворих ЗДА+B₁₂ДА була достовірно вищою за хворих ЗДА. У пацієнтів з ЗДА+B₁₂ДА також достовірно частіше за пацієнтів з ЗДА були констатовані прояви анемічної (дисметаболічної) кардіоміопатії (зміщення меж серця (дилятація порожнин), ослаблення першого тону на верхівці, систолічний шум на верхівці та в точці Боткіна, перебої в роботі серця по типу миготливої аритмії, набряковий синдром як прояв недостатності кровообігу).

Порівняльний аналіз параметрів клінічного поліморфізму тканинної сидеропенії у хворих ЗДА+B₁₂ДА, ЗДА та B₁₂ДА представлений в табл. 20

Таблиця 20

Частота клінічних проявів тканинної сидеропенії при дефіцитних анеміях: абсолютна кількість випадків - %

Симптоми	ЗДА+B ₁₂ ДА	ЗДА	B ₁₂ ДА
Pica chlorotica	16 - 38,10	19 - 40,43	0
Спотворення нюху	1 - 2,38*	14 - 29,79	1 - 7,14*
Сухість та лущення шкіри	29 - 69,05**	30 - 76,60	4 - 28,57*
Гіперкератоз ліктів	7 - 16,67	7 - 14,89	0

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Тріщини долонь та стоп	20 – 47,62*	15 – 31,91	4 – 28,57
Ангулярний стоматит та cheilosis	14 – 33,33	11 – 23,40	3 – 21,43
Ламкість та пошарованість нігтів	22 – 52,38**	26 – 55,32	2 – 14,29*
Койлоніхії	12 – 28,57*	4 – 8,51	0
Посіченість, випадіння, рання сивина волосся	21 – 50,00**	26 – 55,32	3 – 21,43*
Сидеропенічна дисфагія Plummer-Vinson	14 – 33,33	18 – 38,30	0
Гіпоацидний гастрит	22 – 52,38*	6 – 12,77	7 – 50,00*
М'язева слабкість	16 – 38,10**	14 – 29,79	2 – 14,29
Нетримання сечі при кашлі та сміху, енурез	22 – 52,38*,**	7 – 14,89	3 – 21,43
Збільшення маси тіла	9 – 21,43	8 – 17,02	0
Блакитні склери	37 – 88,10**	37 – 78,72	2 – 14,29*

Примітка. достовірні відмінності щодо: * - хворих на ЗДА, ** - хворих на В₁₂ДА

Проведена порівняльна оцінка дозволяє зробити висновок, що при ЗДА достовірно частіше, ніж при диморфній анемії, реєструється спотворення нюху. Тоді як у хворих ЗДА+В₁₂ДА, достовірно частіше за хворих ізольованою ЗДА, було виявлено такі симптоми, як тріщини на долонях та стопах (47,62 %), койлоніхії (28,57 %), гіпоацидний гастрит (52,38 %), слабкість гладком'язевих сфінктерів (52,38 %). Достовірних відмінностей в частоті таких проявів тканинної сидеропенії як ріса chlorotica, сухість і лущення шкіри, гіперкератоз ліктів, ламкість і пошарованість нігтів, посіченість, випадіння та рання сивина волосся, ангулярний стоматит та cheilosis, сидеропенічна дисфагія Plummer-Vinson, слабкість поперечно-посмугованих м'язів, збільшення маси тіла, симптом «блакитних склер» Ослера у хворих ЗДА+В₁₂ДА та ЗДА виявлено не було. У 7,14 – 28,57% хворих В₁₂ДА, достовірно рідше за хворих ЗДА+В₁₂ДА та/або ЗДА, зафіксовано сухість і лущення шкіри, ламкість та пошарованість нігтів, ранню сивину, посіченість та випадіння волосся, спотворення нюху, м'язову слабкість, нетримання сечі при збільшенні внутрічеревного тиску, блакитні склери. У 50 % пацієнтів цієї групи, достовірно частіше за хворих ЗДА, при інструментальному обстеженні виявлено ознаки гіпо/анацیدного гастриту.

Результати проведеного аналізу психоневрологічних та шлунково-кишкових розладів у хворих різними видами дефіцитних анемії представлені в табл. 21.

**Частота психоневрологічних та шлунково-кишкових розладів при дефіцитних анеміях:
абсолютна кількість випадків - %**

Симптоми	ЗДА+В ₁₂ ДА	ЗДА	В ₁₂ ДА
Симптоми гемолітичної жовтяниці			
Іктеричність шкіри та слизових	26 – 61,90*	1 – 2,13	11 – 78,57*
Дифузна чи локальна пігментація шкіри	6 – 14,29	0	2 – 14,29
Гепатоспленомегалія	18 – 42,86*	1 – 2,13	11 – 78,57*
Шлунково-кишкові розлади			
Анорексія	13 – 30,95*,**	4 – 8,51	9 – 64,29*
Відрижка тухлим	10 – 23,81*	4 – 8,51	5 – 35,71*
Відраза до м'ясної їжі	6 – 14,29*,**	1 – 2,13	6 – 42,86*
Hunter glossitis	24 – 57,14	0	11 – 78,57
Нудота	10 – 23,81*,**	5 – 10,64	7 – 50,00*
Дискомфорт в епігастрії	8 – 19,05	6 – 12,77	2 – 14,29
Метеоризм	21 – 50,00*	5 – 10,64	4 – 28,57
Чергування закрепів з діареєю	16 – 38,1*	5 – 10,64	5 – 35,71*
Психоневрологічний синдром			
Периферична полінейропатія верхніх кінцівок	17 – 40,48*	9 – 19,15	9 – 64,29*
Периферична полінейропатія нижніх кінцівок	29 – 69,05*	4 – 8,51	10 – 71,43*
Сенситивна атаксія	24 – 57,14*	0	10 – 71,43
Нижній парапарез	1 – 2,38	0	1 – 7,14
Психічна лабільність	11 – 26,15*	3 – 6,38	5 – 35,71*

Примітка. достовірні відмінності щодо: * - хворих на ЗДА, ** - хворих на В₁₂ДА

Аналізуючи симптоми, притаманні кобаламіновому дефіциту (табл. 21), встановлено, що у більшій частини хворих ЗДА+В₁₂ДА, як і у хворих В₁₂ДА, спостерігаються симптоми гемолітичної жовтяниці, а саме субіктеричність склер, вуздечки язика та твердого піднебіння на фоні виразної блідості шкіри і слизових («воскова» блідість) та гепатолієнальний синдром (достовірних відмінностей в частоті цих проявів у наведених групах не виявлено). У 14,29% хворих комбінованою дефіцитною анемією та В₁₂ДА зустрічалась дифузна чи плямиста пігментація шкіри.

Такі шлунково-кишкові розлади як анорексія, відраза до м'яса, нудота, що є проявами шлункової диспепсії, реєструвались у хворих ЗДА+В₁₂ДА достовірно рідше за хворих В₁₂ДА і частіше за хворих ЗДА. Частота проявів кишкової диспепсії (метеоризм, чергування закрепів з проносами) була у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА достовірно вищою, ніж у пацієнтів з ЗДА. Hunter glossitis зафіксовано у більшій половини хворих з ЗДА+В₁₂ДА та В₁₂ДА (достовірних відмінностей в частоті цього прояву у

наведених групах не виявлено), тоді як в жодного хворого з групи ЗДА цього специфічного симптому кобаламінової недостатності виявлено не було.

Серед психоневрологічних розладів у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА, як і у пацієнтів з В₁₂ДА, домінували симптоми периферичної полінейропатії переважно нижніх кінцівок: симетричні чутливі (гіпо-анестезії, оніміння (симптом «ватних ніг»), парестезії) та інколи рухові порушення (в'ялі парези) в дистальних відділах кінцівок, а також ознаки фунікулярного мієлозу по типу сенситивної атаксії – втрата пропріоцептивної (позиційної та вібраційної) чутливості (ураження задніх стовпів спинного мозку): дискоординувана, особливо вночі при відсутності зорового контролю, «штампована» хода, слабкість в ногах при підйомі по сходах. Тоді як симптоми фунікулярного мієлозу по типу нижнього спастичного паразпарезу з втратою поверхневої чутливості (термічної, больової, тактильної) (враження бокових стовпів спинного мозку) та психічна лабільність (емоційна неврівноваженість, дратівливість, агресія чи, навпаки, апатія) зареєстровані у незначній частини хворих ЗДА+В₁₂ДА та В₁₂ДА. Достовірних відмінностей в частоті наведених психоневрологічних розладів у групах осіб з ЗДА+В₁₂ДА та В₁₂ДА не виявлено. Галюцинації та психози з маніакальними чи депресивними спалахами, а також симптоми враження черепно-мозкових нервів не зафіксовані в жодного пацієнта з ЗДА+В₁₂ДА чи В₁₂ДА. Частота периферичної чутливої полінейропатії переважно верхніх та, рідше, нижніх кінцівок, а також психічної лабільності була у пацієнтів з ізольованою ЗДА достовірно нижчою, ніж у пацієнтів двох інших груп.

Щоб з'ясувати як змінюється частота клінічних симптомів у хворих ЗДА+В₁₂ДА залежно від ступеню важкості анемії, ми проаналізували клінічні прояви в трьох підгрупах з Нb = 110-90 г/л, 89-70г/л та нижче 70 г/л, що представлені в таблиці 22.

Таблиця 22

Частота клінічних синдромів у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА в залежності від ступеню важкості анемії: М (абсолютна кількість випадків - %)

Клінічні синдроми	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)		
	Нb=110-90 г/л (n=8)	Нb=89-70 г/л (n=15)	Нb<70 г/л (n=19)
Блідість шкіри та слизових	5 – 62,50*	11 – 73,33*	18 – 94,74
Гіпоксія міокарду	4,83 – 60,42	10 – 66,66	14,5 – 76,32
Гіпоксія центральної нервової системи	5,86 – 73,21	9,14 – 60,95	13,57 – 71,43
Тканинна сидеропенія	3,26 – 40,83	6,46 – 43,11	8,4 – 44,21
Гемолітична жовтяниця	1,66 – 20,83	6,66 – 44,44	8,33 – 43,85
Шлунково-кишкові розлади	2,28 – 28,57	4,43 – 29,52	5,29 – 27,82
Hunter glossitis	4 – 50,00	8 – 53,33	12 – 63,15

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Периферична полінейропатія нижніх кінцівок	7 – 87,50	10 – 66,67	12 – 63,15
Сенситивна атаксія	7 – 87,50*	8 – 53,33**	9 – 47,37

Примітка. достовірні відмінності: * - щодо хворих з важким ступенем анемії, ** - щодо хворих з легким ступенем анемії.

Як свідчать дані, приведені в таблиці 22, у хворих ЗДА+В₁₂ДА важкого ступеню достовірно частіше було виявлено блідість шкіри та слизових і симптоми гіпоксії серцево-судинної системи (спостерігається лише тенденція). Однак прояви гіпоксії центральної нервової системи, тканинної сидеропенії, симптоматичного гемолізу, диспепсії, Hunter glossitis однаково часто реєструвались у всіх групах і не залежали від ступеню важкості анемії. У пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА легкого ступеню достовірно частіше, ніж у пацієнтів з середнім та важким ступенем анемії, ми реєстрували неврологічні розлади по типу сенситивної атаксії і периферичної полінейропатії нижніх кінцівок (спостерігається лише тенденція).

Щоб з'ясувати як змінюється частота клінічних симптомів у хворих ЗДА+В₁₂ДА в залежності від тривалості основного захворювання, ми проаналізували клінічні прояви в трьох підгрупах з тривалістю впливу етіологічного фактору на організм хворих дорівнює менше 2 років, 2-6 років та більше 6 років, що представлені в таблиці 23.

Таблиця 23

Частота клінічних синдромів у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА в залежності від тривалості основного захворювання: М (абсолютна кількість випадків - %)

Клінічні синдроми	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)		
	тривалість основного захворювання		
	>6 років (n=26)	2-6 років (n=9)	<2 років (n=7)
Блідість шкіри та слизових	18 – 69,23	9 – 100,00*	7 – 100,00*
Гіпоксія міокарду	18,83 – 72,44	7,16 – 79,55	7 – 100,00*
Гіпоксія центральної нервової системи	16,16 – 62,15	6,16 – 68,52	6,66 – 95,14*
Тканинна сидеропенія	11,26 – 43,33	3,86 – 42,96	2,8 – 40,00
Гемолітична жовтяниця	9,66 – 37,18	3,33 – 37,04	3 – 42,86
Шлунково-кишкові розлади	6,14 – 23,63	3,14 – 34,89	2,14 – 30,61

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА І ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Hunter glossitis	12 – 46,15	6 – 66,66	6 – 85,71*
Периферична полінейропатія нижніх кінцівок	18 – 69,24	7 – 77,77	4 – 57,14
Сенситивна атаксія	13 – 50,00	6 – 66,66	5 – 71,43

Примітка. * - достовірні відмінності щодо хворих ЗДА+В₁₂ДА з тривалістю впливу етіологічного фактору більше 6 років.

Частота клінічних проявів анемічного синдрому та Hunter glossitis є достовірно вищою у хворих ЗДА+В₁₂ДА з тривалістю впливу етіологічного фактору менше 2 років, ніж у пацієнтів з тривалістю більше 6 років (табл. 23). Достовірних відмінностей при порівнянні частоти інших клінічних параметрів у пацієнтів з різною тривалістю основного захворювання виявлено не було.

Щоб з'ясувати як змінюється частота клінічних симптомів у хворих ЗДА+В₁₂ДА в залежності від ступеню гіпоферитинемії, ми проаналізували клінічні прояви в трьох підгрупах з serum Fer = нижче 1 нг/мл, 1-5 нг/мл та вище 5 нг/мл, що представлені в таблиці 24.

Таблиця 24

Частота клінічних синдромів у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА в залежності від ступеню гіпоферитинемії: М (абсолютна кількість випадків - %)

Клінічні синдроми	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)		
	serum Fer >5 нг/мл (n=12)	serum Fer= 1-5 нг/мл (n=8)	serum Fer <1 нг/мл (n=22)
Блідість шкіри та слизових	10 – 83,33	7 – 87,50	17 – 77,27
Гіпоксія міокарду	9 – 75,00	5,66 – 70,83	14,83 – 67,42
Гіпоксія центральної нервової системи	9 – 75,00	4,83 – 60,42	14,16 – 64,36
Тканинна сидеропенія	3,93 – 32,75*	3,13 – 39,13	11,53 – 52,41
Гемолітична жовтяниця	6 – 50,00	3,33 – 41,66	7,33 – 33,32
Шлунково-кишкові розлади	5,29 – 44,05	1,57 – 19,64	5,86 – 26,64
Hunter glossitis	7 – 58,33	5 – 62,50	12 – 54,55
Периферична полінейропатія нижніх кінцівок	11 – 91,66*	8 – 100,00*	10 – 45,45
Сенситивна атаксія	10 – 83,33*	6 – 75,00*	8 – 36,36

Примітка. * - достовірні відмінності щодо хворих з важкою гіпоферитинемією.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 24, у хворих комбінованою дефіцитною анемією з serum Fer <1 нг/мл достовірно частіше було виявлено симптоми тканинної сидеропенії, ніж у хворих цієї ж групи з serum Fer >5

нг/мл. Тоді як частота неврологічних розладів достовірно була вищою у хворих з serum Fer >5 та 1-5 нг/мл, ніж у хворих з serum Fer <1 нг/мл, а також спостерігалась тенденція до збільшення частоти симптомів гемолітичної жовтяниці у підгрупі хворих ЗДА+В₁₂ДА з легкою гіпоферитинемією.

Щоб з'ясувати як змінюється частота клінічних симптомів у хворих ЗДА+В₁₂ДА в залежності від ступеню метилмалонової гіперацидурії, ми проаналізували клінічні прояви в трьох підгрупах з uMMA/uCreatio = нижче 100 мг/г, 100-200 мг/г та вище 200 мг/г, що представлені в таблиці 25.

Таблиця 25

**Частота клінічних синдромів у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА
в залежності від ступеню метилмалонової гіперацидурії:
М (абсолютна кількість випадків - %)**

Клінічні синдроми	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)		
	uMMA/uCreatio >200 мг/г (n=10)	uMMA/uCreatio = 100-200 мг/г (n=17)	uMMA/uCreatio <100мг/г (n=15)
Блідість шкіри та слизових	9 – 90,00	14 – 82,35	11 – 73,33
Гіпоксія міокарду	6 – 60,00	12,16 – 71,57	9,16 – 61,11
Гіпоксія центральної нервової системи	7,16 – 71,66	11,16 – 65,69	9,33 – 62,22
Тканинна сидеропенія	3,93 – 39,33	7,67 – 45,10	6,53 – 43,55
Гемолітична жовтяниця	3,66 – 36,66	8 – 56,67	5 – 33,33
Шлунково-кишкові розлади	2,42 – 24,29	6,43 – 37,82	3,14 – 20,95
Hunter glossitis	6 – 60,00	10 – 64,71	8 – 53,33
Периферична полінейропатія нижніх кінцівок	8 – 80,00	12 – 70,59	9 – 60,00
Сенситивна атаксія	8 – 80,00*	12 – 70,59*	4 – 26,67

Примітка. * - достовірні відмінності щодо хворих з легкою метилмалоновою гіперацидурією.

Частота неврологічних розладів у вигляді сенситивної атаксії була достовірно вищою у підгрупах хворих ЗДА+В₁₂ДА з важкою та помірною метилмалоновою гіперацидурією, ніж у хворих цієї ж групи з uMMA/uCreatio <100мг/г (табл. 25). Виявлено лише тенденцію до однонаправлених змін в частоті периферичної полінейтропатії нижніх кінцівок, симптомів гіпоксії центральної нервової системи та важкості метилмалонової гіперацидурії.

Отже, підсумовуючи вище викладене, ми констатуємо, що клінічні прояви анемічної гіпоксії залежать не від виду дефіциту, а від ступеню тяжкості ЗДА+В₁₂ДА та тривалості впливу етіологічного фактору, що спричинив розвиток комбінованого дефіцитного стану. У хворих ЗДА+В₁₂ДА в клінічній картині домінують, властиві для кобаламінового

дефіциту, симптоми гемолітичної жовтяниці (субіктеричність слизових (61,9 %) та гепатоспленомегалія (42,86 %)), Hunter glossitis (57,14 %) та психоневрологічні розлади (ознаки фунікулярного мієлозу по типу сенситивної атаксії (57,14 %) та периферичної полінейропатії нижніх (69,05 %) та, рідше, верхніх кінцівок (40,48 %)). Частота останніх є найбільшою у пацієнтів з легким ступенем анемії та гіпоферитинемії, а також важким ступенем метилмалонової гіперацидурії. У хворих ЗДА+В₁₂ДА, достовірно частіше за хворих ізольованою ЗДА, реєструвались такі симптоми тканинної сидеропенії, як тріщини на долонях та стопах (47,62 %), койлоніхії (28,57 %), гіпо-анацидний гастрит (52,38 %), слабкість гладком'язевих сфінктерів (52,38 %), частота яких є найбільшою у пацієнтів з важкою гіпоферитинемією.

9.3. Морфологічні зміни клітин периферичної крові у хворих на анемію, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза та вітаміну В₁₂

Характеристика еритроцитів периферичної крові за розміром, інтенсивністю забарвлення, формою у трьох групах хворих дефіцитними анеміями представлена в табл. 26-28.

Таблиця 26

Ступінь анізохромії еритроцитів ПК при ЗДА+В₁₂ДА, ЗДА та В₁₂ДА: абсолютна кількість випадків -%

Ступінь анізохромії		ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)	ЗДА (n=47)	В ₁₂ ДА (n=14)
Гіпохромія	легкий	12-28,57**	8-17,02	1-7,14
	середній	7-16,67**	12-25,53	0
	тяжкий	22-52,38**	26-55,32	0
	всього	41-97,62**	46-97,87	1-7,14*
Гіперхромія	легкий	17-40,48*	9-19,15	3-21,43
	середній	7-16,67*	1-2,13	3-21,43*
	тяжкий	6-14,28*,**	0	7-50
	всього	30-71,43*,**	10-21,28	13-92,86*

Примітка. Достовірні відмінності щодо: * - хворих ЗДА, ** - хворих В₁₂ДА

При цитологічному дослідженні периферичної червоної крові хворих ЗДА+В₁₂ДА було встановлено, що поряд з нормальною популяцією нормохромних нормоцитарних еритроцитів-дискоцитів циркулюють три аномальні еритроцитарні популяції (табл. 26-28).

Таблиця 27

**Ступінь анізоцитозу еритроцитів ПК у хворих
ЗДА+В₁₂ДА, ЗДА та В₁₂ДА:
абсолютна кількість випадків - %**

Ступінь анізоцитозу		ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)	ЗДА (n=47)	В ₁₂ ДА (n=14)
Мікроцитоз	легкий	26-61,98*,**	18-38,30	3-21,43*
	середній	4-9,53*	12-25,53	0
	тяжкий	3-7,14*	9-19,15	0
	всього	33-78,57**	39-82,98	3-21,43*
Макроцитоз	легкий	25-59,53*	13-27,66	0
	середній	9-21,43	0	1-7,14
	тяжкий	5-11,90**	0	13-92,86
	всього	39-92,86*	13-27,66	14-100*
Мегалоцитоз	всього	17-40,48**	0	12-85,71

Примітка. Достовірні відмінності щодо: * - хворих ЗДА, ** - хворих В₁₂ДА

Перша група представлена гіпохромними (97,62 %) переважно мікроцитарними (78,57 %) еритроцитами різноманітної форми, а саме кодоцитами, анулоцитами, овалоцитами та стоматоцитами.

Друга група представлена макроцитарними (92,86 %), а інколи й мегалоцитарними (40,48 %), гіперхромними (71,43 %) овалоцитами.

Таблиця 28

**Пойкілоцитоз еритроцитів ПК при ЗДА+В₁₂ДА, ЗДА та В₁₂ДА:
абсолютна кількість випадків - %**

Вид еритроциту- пойкілоциту	Ступінь тяжкості	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)	ЗДА (n=47)	В ₁₂ ДА (n=14)
Кодоцит	л	14-33,34	14-29,79	3-21,43
	с	3-7,14	5-10,64	1-7,14
	т	1-2,38	0	0
	в	18-42,86	19-40,43	4-28,57*
Анулоцит	л	9-21,42	11-23,40	0
	с	7-16,67	10-21,28	0
	т	19-45,24	25-53,19	0
	в	35-83,33*	46-97,87	0
Макроцитарний анулоцит	л	24-57,15	0	0
	с	2-4,76	0	0
	т	1-2,38	0	0
	в	27-64,29	0	0

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Макрооцитарний гіперхромний	л	11-26,19	0	2-14,29
	с	7-16,67	0	5-35,71
	т	3-7,14**	0	7-50,00
	в	21-50,00**	0	14-100,00
Оцитарний нормохромний	л	9-21,43	14-29,79	1-7,14*
	с	5-11,90	2-4,25	3-21,43*
	т	1-2,38	0	2-14,29
	в	15-35,71	16-34,04	6-42,86
Мікрооцитарний гіпохромний	л	13-30,95	19-40,43	0
	с	16-38,10	11-23,4	0
	т	0	6-12,77	0
	в	29-69,05	36-76,60	0
Макрооцитарний гіпохромний	л	17-40,48	0	0
	с	4-9,52	0	0
	в	21-50,00	0	0
Мікрооцитарний гіперхромний	л	11-26,19	0	0
	в	11-26,19	0	0
Шистоцит	л	6-14,29**	2-4,26	7-50,00*
	в	6-14,29**	2-4,26	7-50,00*
Дакріоцит	л	8-19,05**	4-8,51	9-64,28*
	с	1-2,38**	0	3-21,43
	в	9-21,43*,**	4-8,51	12-85,71*
Стоматоцит	л	17-40,48**	16-34,04	1-7,14*
	с	2-4,76	3-6,39	1-7,14
	в	19-45,24**	19-40,43	2-14,29*
Ехіноцит	л	6-14,29	7-14,89	1-7,14
	с	0	1-2,13	0
	т	1-2,38	0	0
	в	7-16,67	8-17,19	1-7,14
Хвостатий еритроцит	л	5-11,90	3-6,38	4-28,57*
	с	0	0	1-7,14
	в	5-11,90**	3-6,38	5-35,71*

Примітки: 1. достовірні відмінності щодо: * - хворих ЗДА, ** - хворих В₁₂ДА
 2. ступінь пойкилоцитозу: л – легкий (2-5 клітин), с – середній (6-15 клітин), т – тяжкий (більше 15 клітин), в – всього.

У 64,29 %, 50 % та 26,19 % хворих ЗДА+В₁₂ДА було зафіксовано в ПК макроцитарні анулоцити, гіпохромні макрооцитарні та гіперхромні

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

мікроовалоцити відповідно, тоді як в ПК жодного з хворих ізольованими ЗДА та В₁₂ДА цих особливих клітин виявлено не було.

У хворих В₁₂ДА еритроцити ПК представлені переважно гіперхромними макро- та мегалоцитарними овалоцитами, дакріоцитами, шистоцитами та хвостатими формами, тоді як у хворих ЗДА – переважно гіпохромними мікроцитарними анулоцитами, овалоцитами, кодоцитами і стоматоцитами.

Легкого ступеню поліхроматофілія, що за своєю сутністю є ретикулоцитозом, зафіксована у 1 пацієнта з ЗДА+В₁₂ДА (2,38 %) та 1 пацієнта з В₁₂ДА (7,14 %).

Що стосується патологічних включень в еритроцити, то залишки ядер у вигляді тілець Жоллі-Хауела та ядерних пилинок Вейденрейха були виявлені у двох (4,76 %) та семи (16,67 %) хворих ЗДА+В₁₂ДА, чотирьох (28,57 %) та дев'яти (64,29 %) хворих В₁₂ДА, а базофільна пунктація – у трьох (21,43 %) хворих В₁₂ДА. При підрахунку лейкоцитарної формули у семи (16,67 %) хворих ЗДА+В₁₂ДА переважно тяжкого ступеню, восьми (57,14 %) хворих В₁₂ДА та одного (2,13 %) хворого ЗДА зустрічались еритрокаріоцити (min-max – 0-8; 0-7 та 0-1 на 100 лейкоцитів при ЗДА+В₁₂ДА, ЗДА та В₁₂ДА відповідно).

У хворих ЗДА+В₁₂ДА в ПК циркулюють нейтрофільні гранулоцити з ядерними аномаліями у вигляді гіперсегментації та розриву ниток хроматину між сегментами ядра (табл. 29).

Таблиця 29

Морфологія нейтрофілів ПК при ЗДА+В₁₂ДА, ЗДА та В₁₂ДА

Особливості нейтрофілів		ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)	ЗДА (n=47)	В ₁₂ ДА (n=14)
NSI M±m (min-max)		77,43±8,82 ^{*,**} (25,49-316,6)	21,81±0,97 ^{**} (10,49-38,8)	159,69±25,58 (22,2 ^{***} -358)
Гіперсегментовані нейтрофіли				
абс. кількість випадків - % (min-max)	N6	39-92,86* (0-56)	19-40,43 (0-6)	13-92,86* (0 ^{***} -37)
	N7	21-50,00 ^{**} (0-20)	0	13-92,86 (0 ^{***} -16)
	N8	6-14,29 ^{**} (0-16)	0	8-57,14 (0 ^{***} -6)
	N9	0	0	1-7,14 (0 ^{***} -1)
кількість N6-9 M±m (min-max)	абс.	15,29±2,23 ^{*,**} (0-72)	0,96±0,20 ^{**} (0-6)	26,79±3,98 (0 ^{***} -52)
	%	7,68±1,11 ^{*,**} (0-36)	0,48±0,10 ^{**} (0-3)	15,54±2,73 (0 ^{***} -40)
Нейтрофіли з розривом ниток хроматину абс.-% (min-max)		25-59,52 ^{**} (0-4)	0	13-92,86 (0 ^{***} -5)
Гігантські нейтрофіли абс.-%		15-35,71 ^{**}	0	12-85,70

Примітки:

1. достовірні відмінності щодо хворих: * - ЗДА, ** - В₁₂ДА;
2. *** - відсутність ознак гіперсегментації ядер нейтрофілів у одного хворого В₁₂ДА пояснюється наявністю вродженої аномалії Пельгера-Хьюета.

Гіперсегментація ядер поліморфноядерних лейкоцитів зафіксована у 100 % хворих диморфною анемією і проявлялась у збільшенні NSI (92,86 %) та/або появі N6-9 (92,86 %). Виявлено істотні відмінності в значенні NSI у хворих ЗДА+В₁₂ДА по відношенню до хворих ЗДА, В₁₂ДА та осіб контрольної групи. У 66,67 % та 92,86 % пацієнтів з комбінованою дефіцитною анемією та В₁₂ДА відповідно кількість N6-9 серед 200 сегментоядерних гранулоцитів складала 5 і більше %, тоді як у пацієнтів з ЗДА їх кількість не перевищувала 3 %. У хворих ЗДА спостерігалась звичайна сегментація нейтрофілів.

Гігантські метамієлоцити та паличкоядерні нейтрофіли зафіксовані у 35,71 % та 85,7 % пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА та В₁₂ДА відповідно.

Морфофункціональних змін інших форм лейкоцитів, а також тромбоцитів у хворих ЗДА+В₁₂ДА виявлено не було.

Отже, у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА в периферичній крові, поряд з нормальними, циркулюють три аномальні популяції еритроцитів: перша представлена гіпохромними переважно мікроцитарними ануло-, овало-, стомато-, кодоцитами; друга – гіперхромними макроцитарними, а інколи й мегалоцитарними, овалоцитами; третя – макроцитарними анулоцитами (у 64,29 % хворих), гіпохромними макроовалоцитами (у 50 % хворих) та гіперхромними мікроовалоцитами (у 26,19 % хворих). У 100 % та 59,52 % пацієнтів з комбінованою дефіцитною анемією в ПК зафіксовано морфологічно аномальні нейтрофіли з ознаками гіперсегментації ядер та розриву ниток хроматину між ядерними сегментами відповідно.

9.4. Стан кістково-мозкового кровотворення у хворих на анемію, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза та вітаміну В₁₂

Про стан кістковомозкового кровотворення у хворих дефіцитними анеміями свідчать дані мієлограм (табл. 30).

Таблиця 30

Клітинний склад кісткового мозку при дефіцитних анеміях: M±m (min-max)

Показник	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=18)	ЗДА (n=12)	В ₁₂ ДА (n=10)
Мієлокаріюцити (• 10 ⁹ в 1 л)	97,31±12,45 (26-234)	109,22±14,09 (44-185)	116,38±20,27 (59-234)
Мегакаріюцити: - (• 10 ⁶ в 1 л)	39,88±7,02 (0-110)	29,78±10,22 (0-88)	24,75±11,34 (0-88)

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

- в препараті	30,33±5,31 (8-91)	43,67±7,20 (18-110)	30,20±12,41 (2-136)
Бласти недиференційовані (%)	2,44±0,24** (1,25-4)	2,31±0,34 (0-4,75)	1,60±0,30 (0-3,5)
Мієлобласти (%)	0	0,06±0,06 (0-0,75)	0,15±0,15 (0-1,5)
Нейтрофільні гранулоцити: всього(%)	50,06±2,59** (31,75-66,5)	52,42±2,48 (31,6-65,5)	34,57±2,97* (17,25-49)
- промієлоцити (%)	2,61±0,22*, **(1-4,25)	1,96±0,14 (1,25-3)	1,75±0,29 (0,75-3,75)
- мієлоцити (%)	9,82±0,80 (4,5-18)	9,84±0,89 (4,2-14,75)	8,35±1,01 (3,75-14,2)
- метамієлоцити (%)	9,18±0,60** (4,75-12,75)	10,76±0,91 (4,8-16,5)	6,39±0,57* (4-9,5)
- паличкоядерні (%)	11,44±0,82** (7-19)	12,70±0,69 (6,6-16,5)	6,93±0,87* (2,75-11,5)
- сегментоядерні (%)	16,93±1,53** (5,5-26,75)	16,89±1,12 (12,25-25)	11,04±1,92* (3-25)
Еозинофільні гранулоцити: всього (%)	2,11±0,42 (0,25-6,75)	2,79±0,50 (0,75-7,4)	2,67±0,80 (0,25-8,2)
Базофільні гранулоцити: всього (%)	0,24±0,07 (0-1)	0,20±0,06 (0-0,5)	0,15±0,07 (0-0,5)
Моноцити (%)	2,67±0,36** (0,25-5,25)	3,63±0,53 (0,75-7,5)	0,96±0,25* (0,25-2,75)
Лімфоцити (%)	7,46±0,93 (2,25-15,25)	6,90±0,74 (2,5-10)	6,18±0,68 (2,25-9,25)
Плазматичні клітини (%)	1,39±0,30 (0-4,5)	1,40±0,30 (0,25-4)	0,56±0,17* (0-1,75)
Еритроїдні елементи: всього (%)	32,47±3,58** (11,5-60,25)	30,57±2,23 (19,25-47)	53,27±3,44* (38,5-70,25)
Нормобластичний ряд: всього (%)	15,58±1,88*, **(0-30)	30,57±2,23 (19,25-47)	4,85±2,23* (0-20)

Продовж. табл. 4.6

- еритробласти (%)	0,57±0,12 (0-2)	1,05±0,31 (0,25-3,75)	0,25±0,20 (0-2)
- пронормобласти (%)	0,88±0,30* (0-4)	3,23±0,92 (0-9,75)	0,15±0,11* (0-1)
- нормобласти базофільні (%)	4,83±0,78* (0-11,75)	8,37±0,78 (4,25-12,5)	2,85±1,27* (0-10)
- поліхроматофільні (%)	5,08±0,63*, **(0-10)	10,27±0,94 (6-16,4)	1,00±0,47* (0-4)
- оксифільні (%)	4,22±0,80*, **(0-9,5)	7,63±1,36 (0-17,2)	0,60±0,39* (0-4)

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Мегалобластичний ряд: всього(%)	16,89±4,16** (0-60,25)	0	47,92±4,09 (30-70,25)
- мегалоеритробласти (%)	0,88±0,40** (0-7)	0	3,00±0,70 (0-6,5)
- промegalобласти (%)	1,14±0,43** (0-7)	0	3,95±0,81 (1-9)
- мегалобласти базофільні (%)	6,68±1,98** (1-31,5)	0	20,15±2,78 (9,75-36)
- поліхроматофільні(%)	5,50±1,32** (1-16,5)	0	13,12±2,15 (7,5-30,75)
- оксифільні (%)	2,69±0,64** (0,25-8)	0	7,59±1,37 (3,25-18)
Л/Е	2,31±0,40** (0,56-6,8)	2,10±0,22 (1-3,4)	0,81±0,11* (0,28-1,28)
ІДЕ	0,59±0,04** (0,29-0,87)	0,61±0,04 (0,38-0,77)	0,42±0,04* (0,24-0,69)
ІДНГ	0,83±0,07 (0,36-1,24)	0,72±0,05 (0,48-1,04)	1,08±0,15* (0,34-1,87)

Примітка. Достовірні відмінності щодо: *- хворих ЗДА, ** - хворих В₁₂ДА.

Кількісний аналіз рідкої частини показав, що у всіх групах хворих кістковий мозок залишався клітинним (за кількістю мієлокароїцитів), однак кількість мегакароїцитів була знижена при ЗДА+В₁₂ДА, ЗДА та В₁₂ДА.

Звертає увагу реактивна гіперплазія еритроїдного паростку у всіх трьох групах, однак у хворих ЗДА+В₁₂ДА - достовірно менш виражена, ніж у хворих В₁₂ДА. Так Л/Е було достовірно найвищим при комбінованому дефіциті, з проміжним значенням при ЗДА та найнижчим при В₁₂ДА. У 4 хворих (22,22 %) ЗДА+В₁₂ДА червоний паросток був не подразненим, а у 2 хворих (11,11 %) виявлена навіть редукція еритроїдного паростку, однак з переважанням базофільних форм еритрокароїцитів.

У всіх хворих ЗДА+В₁₂ДА спостерігалось поєднання нормобластичного та мегалобластичного гемопоезу, у 2 пацієнтів мегалобластичний тип кровотворення був раннім, адже лише окремі еритроїдні елементи мали мегалобластоїдні риси. Тоді як у хворих В₁₂ДА виразний мегалобластичний тип переважав над нормобластичним (в важких випадках нормобластів взагалі не знаходили), а у хворих ЗДА зареєстровано лише нормобластичний гемопоез.

Серед еритрокароїцитів при ЗДА+В₁₂ДА, ЗДА та В₁₂ДА переважали незрілі негемоглобінізовані базофільні форми (пронормо- та мегалобласти, базофільні нормо- та мегалобласти), тому ІДЕ був нижче норми у всіх групах обстежених, однак у пацієнтів з В₁₂ДА достовірно найнижчим за пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА та ЗДА.

Ретикулярні клітини, так звані ретикуломегалобласти Гюзе, що відносяться до стромальних елементів, зафіксовані у 6 пацієнтів (33,33 %) з ЗДА+В₁₂ДА та 9 пацієнтів (90 %) з В₁₂ДА.

Ознак дизеритропоезу та дисплазії мегакаріоцитарного і гранулоцитарного паростку в жодного з обстежених нами хворих на дефіцитні анемії виявлено не було, на підставі чого ми виключали в них мієлодиспластичний синдром.

При фарбуванні мазків КМ алізарином червоним було виявлено, що цитоплазма мегалоеритробластів, промегалобластів та базофільних мегалобластів у всіх хворих ЗДА+В₁₂ДА та В₁₂ДА мала червоно-буре забарвлення. Тоді як цитоплазма поліхроматофільних, оксифільних мегалобластів, нормобластичних еритроїдних елементів та еритроцитів мала жовте забарвлення.

Виявлено достовірно більш високий, однак не перевищуючий норми, відсотковий вміст недиференційованих бластів, елементів нейтрофільного паростку (промієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів) та моноцитів при ЗДА+В₁₂ДА порівняно з В₁₂ДА. ІДНГ залишався нормальним при ЗДА+В₁₂ДА та ЗДА, тоді як В₁₂ДА характеризувалась затримкою дозрівання нейтрофільних гранулоцитів.

Отже, у хворих ЗДА+В₁₂ДА при цитологічному дослідженні КМ реєструється поєднання нормобластичного та мегалобластичного гемопоезу. За збереженої клітинності КМ встановлено незначну, у співставленні з даними мієлограм при ізольованих ЗДА та В₁₂ДА, реактивну еритроїдну гіперплазію (Л/Е - 2,31±0,40) у пацієнтів з диморфною анемією. ЗДА+В₁₂ДА властива затримка дозрівання еритрокаріоцитів з переважанням базофільних негемоглобінізованих форм (ІДЕ - 0,59±0,04).

9.5. Ступінь насиченості еритрокаріоцитів кісткового мозку сидерофільними гранулами у хворих на анемію, що зумовлена комбінацією дефіциту заліза та вітаміну В₁₂.

В таблиці 31 наведені середні значення основних показників насиченості еритрокаріоцитів КМ сидерофільними гранулами у всіх трьох групах хворих.

Таблиця 31

Ступінь насиченості еритрокаріоцитів КМ сидерофільними гранулами при ЗДА+В₁₂ДА, ЗДА, В₁₂ДА: М±m (min-max)

Показник	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=18)	ЗДА (n=12)	В ₁₂ ДА (n=10)
Сидеробласти (%)	36,39±3,82 *,** (14-69)	7,67±2,01 (0-24)	63,8±4,83* (47-92)
Кільцеподібні сидеробласти (%)	0,28±0,18** (0-3)	0	1,80±0,55 (0-5)
Ксрг	1,70±0,35*,** (0,32-6,56)	0,14±0,04 (0-44)	4,44±0,52* (2,55-7,56)

Примітка. Достовірні відмінності щодо: * - хворих ЗДА, ** - хворих В₁₂ДА.

Оцінюючи отримані дані (табл. 31), встановлено, що середня кількість сидеробластів різко перевищувала норму при В₁₂ДА, була суттєво знижена

(аж до повної їх відсутності) при ЗДА та знаходилась в нормальних межах при ЗДА+В₁₂ДА. Показник середньої кількості сидеробластів у пацієнтів основної групи мав достовірні відмінності порівняно з цим показником у пацієнтів з ізольованими ЗДА та В₁₂ДА. Кільцеподібні сидеробласти виявлені у 3 хворих ЗДА+В₁₂ДА та 7 хворих В₁₂ДА, їх середня кількість при комбінованій дефіцитній анемії мала достовірні відмінності по відношенню до аналогічного показника при В₁₂ДА; а Ксрг був помірно збільшеним у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА, суттєво збільшеним у пацієнтів з В₁₂ДА та зниженим при ЗДА.

ЗДА+В₁₂ДА характеризується помірним ступенем насиченості еритрокаріоцитів КМ сидерофільними гранулами, так при нормальній кількості сидеробластів спостерігаються їх кільцеподібні форми та суттєве збільшення вмісту в них сидерофільних гранул.

Підсумовуючи вище викладене, ми констатуємо, що у хворих ЗДА+В₁₂ДА в ПК, поряд з нормальними, циркулюють три аномальні популяції еритроцитів: перша представлена гіпохромними переважно мікроцитарними ануло-, овало-, стомато-, кодоцитами; друга – гіперхромними макроцитарними, а інколи й мегалоцитарними, овалоцитами; третя – макроцитарними анулоцитами (у 64,29 % хворих), гіпохромними макроовалоцитами (у 50 % хворих) та гіперхромними мікроовалоцитами (у 26,19 % хворих). У 100 % та 59,52 % пацієнтів з комбінованою дефіцитною анемією в ПК зафіксовано морфологічно аномальні нейтрофіли з гіперсегментацією ядер та розривом ниток хроматину між сегментами ядра відповідно.

У хворих ЗДА+В₁₂ДА при цитологічному дослідженні КМ реєструється поєднання нормобластичного та мегалобластичного гемопоезу. За збереженої клітинності КМ встановлено незначну, у співставленні з даними мієлограм при ізольованих ЗДА та В₁₂ДА, реактивну еритроїдну гіперплазію (Л/Е - 2,31±0,40) у пацієнтів з диморфною анемією. ЗДА+В₁₂ДА властива затримка дозрівання еритрокаріоцитів з переважанням базофільних негемоглобінізованих форм (ІДЕ - 0,59±0,04).

ЗДА+В₁₂ДА характеризується помірним ступенем насиченості еритрокаріоцитів КМ сидерофільними гранулами, так при нормальній кількості сидеробластів спостерігаються їх кільцеподібні форми та суттєве збільшення вмісту в них сидерофільних гранул. Встановлена достовірна пряма кореляція кількості залізовмісних гранул в сидеробластах КМ (Ксрг) з плазмовою гомоцистеїнемією.

9.6. Особливості ферокінетичного статусу при диморфній анемії

В табл. 32 наведені середні значення біохімічних показників обміну заліза у хворих дефіцитними анеміями в момент верифікації діагнозу до призначення замісної терапії.

Таблиця 32

Біохімічні показники ферокінетики до початку замісної корекції у хворих дефіцитними анеміями: M±m (min-max)

Біохімічні параметри обміну заліза	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)	В ₁₂ ДА (n=14)	ЗДА (n=47)
serum Fe, мкмоль/л	6,08±0,86 **,*** (1,7-35,8)	24,76±2,89*** (6,7-39,1)	4,86±0,39**,*** (1,5-12,6)
ТІВС, мкмоль/л	93,45±1,53**,*** (66-115)	58,79±4,15 (40,5-89)	96,07±1,51**,*** (74-120)
UІВС, мкмоль/л	87,36±2,00**,*** (48,2-110,7)	34,03±6,56*** (5-82,3)	91,40±1,73**,*** (64-117,3)
serum Tf, мкмоль/л	46,72±0,76**,*** (33-57,5)	29,39±2,07 (20,25-44,5)	48,03±0,76**,*** (37-60)
Tf _{Fe} , %	6,82±1,06**,*** (1,73-42,61)	47,47±6,84*** (7,52-87,65)	5,08±0,47**,*** (1,53-14)
serum Fer, нг/мл	3,79±0,76 *,**,*** (0-16,93)	196,44±32,59*** (73,97-579,58)	1,29±0,35**,*** (0-12,34)

Примітка. Достовірність різниці щодо:

* - хворих ЗДА, ** - хворих В₁₂ДА, *** - контролю (див. табл. 2.5).

Як свідчать дані табл. 32, у хворих ЗДА+В₁₂ДА, як і у хворих ЗДА, serum Fe, Tf_{Fe}, serum Fer за середніми значеннями були зниженими, а ТІВС, UІВС, serum Tf за середніми значеннями – перевищували норму та мали достовірні відмінності щодо нормальних середніх значень аналогічних показників у хворих В₁₂ДА та осіб контрольної групи).

Однак для виявленні істинного розподілу параметрів ферокінетики у обстежених груп хворих ми провели градацію цих параметрів за значеннями (нижче норми, норма, вище норми) та реєстрацію відповідної кількості таких випадків, що представлені в табл. 33.

Таблиця 33

Рангування рівнів ферокінетичних параметрів у хворих дефіцитними анеміями: абсолютна кількість випадків - %

Біохімічні параметри обміну заліза	Градація за значенням	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)	В ₁₂ ДА (n=14)	ЗДА (n=47)
serum Fe	нижче норми	37-88,10**	2-14,29*	44-93,62
	норма	4-9,52**	7-50,00*	3-6,38
	вище норми	1-2,38**	5-35,71	0
ТІВС	нижче норми	0	5-35,71	0
	норма	0	7-50,00	0
	вище норми	42-100,00**	2-14,29*	47-100,00
UІВС	нижче норми	0	10-71,43	0
	норма	0	4-28,57	0
	вище норми	42-100,00	0	47-100,00

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

serum Tf	нижче норми	0	4-28,57	0
	норма	17-40,48**	10-71,43*	16-34,04
	вище норми	25-59,52	0	31-65,96
Tf _{Fe}	нижче норми	40-95,24**	3-21,43*	47-100,00
	норма	2-4,76	2-14,29	0
	вище норми	0	9-64,28	0
serum Fer	нижче норми	42-100,00	0	47-100,00
	норма	0	13-92,86	0
	вище норми	0	1-7,14	0

Примітка. Достовірність різниці щодо: * - хворих ЗДА, ** - хворих В₁₂ДА.

Аналіз показників ферокінетики до призначення комбінованої терапії дефіцитними факторами у хворих диморфною анемією виявив їх біохімічну гетерогенність (табл. 33): serum Fe був зниженим, в межах норми чи підвищеним; serum Tf – збільшеним чи в межах норми; Tf_{Fe} – у переважній більшості хворих зниженим і лише у 2 хворих – в межах норми. Тоді як ТІВС та UІВС виявились збільшеними у всіх хворих ЗДА+В₁₂ДА; а serum Fer – зниженим, серед яких 5 хворих – з нульовими концентраціями serum Fer.

Хворі ЗДА мали класичний ферокінетичний статус: serum Fe був зниженим чи на нижній межі норми, serum Tf – збільшеним чи в межах норми, ТІВС та UІВС – підвищені, а Tf_{Fe} та serum Fer знижені у всіх 100 % пацієнтів.

Особливості ферокінетики у пацієнтів з В₁₂ДА характеризувались вторинною сидероахрезією, адже serum Fe та Tf_{Fe} переважно виявились в межах норми чи збільшеними, ТІВС, UІВС та serum Tf – знижені чи в межах норми. І хоча у 2 хворих цієї групи serum Fe був зниженим і ТІВС – підвищеною, у 3 хворих Tf_{Fe} – нижчим за 16 %, проте у всіх пацієнтів з В₁₂ДА serum Fer коливався в нормальних межах, а у одного пацієнта serum Fer навіть перевищував нормальні значення.

Підсумовуючи вище викладене ми постулюємо, що аналіз таких показників ферокінетики, як serum Fe, serum Tf, Tf_{Fe} у хворих диморфною анемією виявив їх біохімічну гетерогенність, і вище наведені параметри не завжди відображали дефіцит заліза. Тоді як ТІВС, UІВС, поряд з serum Fer, інформують про супутній залізодефіцитний статус при ЗДА+В₁₂ДА. Зареєстровано зниження у хворих ЗДА+В₁₂ДА serum Fer в 12,1 раз, а у хворих ЗДА – в 35,8 раз за умови однакового ступеню важкості анемії.

9.7. Особливості порушень біохімічних маркерів обміну кобаламіну при диморфній анемії

Гіпергомоцистеїнемія, тобто елевация вище норми рівня plasma tHcy, виявлена у 28 хворих (66,66 %) ЗДА+В₁₂ДА; у 14 пацієнтів (33,34 %) цієї групи рівень plasma tHcy залишався в межах норми. Гіпергомоцистеїнемія також була зареєстрована у 13 (92,85 %) хворих В₁₂ДА.

В табл. 34. представлені середній вміст plasma tHcy у хворих основної групи та двох груп порівняння, що був визначений в момент діагностики дефіцитної анемії до початку лікування відповідними дефіцитними факторами.

Таблиця 34

Вміст tHcy в плазмі крові хворих ЗДА+В₁₂ДА, ЗДА та В₁₂ДА:

M±m (min-max)

Показник	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)	В ₁₂ ДА (n=14)	ЗДА (n=47)
plasma tHcy, мкмоль/л	22,54±2,04*, **, *** (9,06-79,05)	86,12±10,87*,*** (14,67-161,1)	7,40±0,30*** (3,4-13,62)

Примітка. Достовірність різниці (p<0,05) щодо:

* - хворих ЗДА, ** - хворих В₁₂ДА, *** - контролю

Виявлено істотні відмінності між легкою гіпергомоцистеїнемією у хворих ЗДА+В₁₂ДА та нормальною величиною plasma tHcy у здорових осіб та хворих ЗДА. Нами встановлено, що середній рівень plasma tHcy при ЗДА+В₁₂ДА в 4 рази достовірно нижчий за збільшений в 15,32 рази відносно контролю цей показник (важка гіпергомоцистеїнемія) при В₁₂ДА.

Проаналізувавши градацію за ступенем тяжкості гіпергомоцистеїнемії, було встановлено, що у переважної більшості хворих ЗДА+В₁₂ДА (60,72%) гіпергомоцистеїнемія була легкою (в межах 15 (20 – у осіб старше 60 років)-25 мкмоль/л), тоді як практично у всіх хворих В₁₂ДА (92,31%) – важкою (>50 мкмоль/л).

Сечову екскрецію ММА у хворих дефіцитними анеміями визначали за модифікованим нами спектрофотометричним методом, що завдяки обробці елюату активованим вугіллям усуває вплив заважаючих субстанцій з сечі, які взаємодіють з діазореагентом в лужному середовищі, і робить цей метод придатним до виконання на шкальних спектрофотометрах. Метилмалонову гіперацидурію, тобто збільшену сечову екскрецію ММА, було виявлено у всіх 100 % хворих ЗДА+В₁₂ДА та В₁₂ДА. В табл. 27 приведені середні концентрації uMMA, uCrea та uMMA/uCrea ratio у хворих основної групи та двох груп спостереження, визначення яких проводили при первинному зверненні до початку замісного лікування відповідними дефіцитними факторами.

Таблиця 35

Сечова екскреція ММА у хворих з дефіцитними анеміями:

M±m (min-max)

Параметри	ЗДА+В ₁₂ ДА (n=42)	В ₁₂ ДА (n=14)	ЗДА (n=47)
uMMA	114,45±8,19*, **, *** (43,93-328,51)	286,19±96,12*,*** (120,9-1522,89)	15,08±0,91 (4,21-38,05)
uCrea	0,99±0,09* (0,06-3,22)	0,81±0,13* (0,22-1,93)	1,55±0,10 (0,68-4,65)
uMMA/uCrea ratio	172,16±26,82*, **, *** (40,18-872,32)	455,65±145,02*,*** (104,95-2189,79)	10,89±0,74 (1,97-21,99)

Примітка. Достовірність різниці щодо:

* - хворих ЗДА, ** - хворих В₁₂ДА, *** - контролю

При вивченні особливостей порушень сечової екскреції ММА, було встановлено істотні відмінності між помірно високою сечовою екскрецією ММА (uММА, uММА/uCrea ratio) у хворих ЗДА+В₁₂ДА та нормальною її величиною у здорових осіб (uММА/uCrea ratio в 19,56 разів вище при ЗДА+В₁₂ДА порівняно з контролем та хворих ЗДА (uММА/uCrea ratio в 15,81 раз вище при ЗДА+В₁₂ДА порівняно з ЗДА). Нами виявлено достовірно більш низький рівень uММА, uММА/uCrea ratio у хворих ЗДА+В₁₂ДА порівняно з різко збільшеними рівнями цих показників у хворих ізольованою В₁₂ДА (uММА/uCrea ratio в 5,62 разів менше при ЗДА+В₁₂ДА порівняно з В₁₂ДА). Так у одної хворої ізольованою В₁₂ДА з спастичний нижнім парапарезом при обстеженні екскреція ММА з сечею була надзвичайно високою (uММА склала 1522,89 мг/л, а uММА/uCrea ratio – 2189,79 мг/г).

9.8. Патогенетичні механізми формування симптомів і синдромів при диморфній анемії

У даному розділі узагальнено теоретичні аспекти та на основі проведеного комплексу досліджень і співставлення з перебігом ізольованих ЗДА та В₁₂ДА розкрито особливості перебігу ЗДА+В₁₂ДА викладено патогенетичні механізми формування симптомів і синдромів при диморфній анемії.

Симптоми анемічної гіпоксії (блідість шкіри та слизових, прояви гіпоксії міокарду) однаково часто реєструвались при ЗДА+В₁₂ДА, як і при ЗДА, В₁₂ДА, що, очевидно, зумовлено тим, що всі три групи хворих дефіцитними анеміями були репрезентативні за ступенем важкості анемії (переважав важкий ступінь). Встановлено, що клінічні ознаки гемічної гіпоксії у хворих на ЗДА+В₁₂ДА залежать від ступеню важкості анемії (зниження Нв асоціюється зі збільшення частоти цих симптомів) й тривалості основного захворювання (збільшення тривалості впливу етіологічного чиннику асоціюється з достовірним зниженням частоти цих симптомів). Отримані дані імовірно зумовлені компенсаторно-приспосувальними реакціями організму, що розвиваються у відповідь на тривало існуючий анемічний синдром. Однак той факт, що у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА, частіше за пацієнтів з ЗДА, було констатовано анемічну (дисметаболічну) кардіоміопатію, можливо спричинений більшим стажем як основного захворювання (у 61,91 % хворих ЗДА+В₁₂ДА його тривалість перевищувала 6 років), так і самої комбінованої дефіцитної анемії.

Проведений порівняльний аналіз параметрів тканинної сидеропенії дозволяє зробити висновок, що при ЗДА частіше, ніж при диморфній анемії, реєструється симптом, спричинений дисфункцією гіпоталамуса на фоні гіпосидерозу (спотворення нюху), адже хворі ЗДА були працездатного віку, а, як відомо, вказаний симптом домінує переважно в молодих жінок з дефіцитом заліза.

Тоді як у хворих ЗДА+В₁₂ДА, частіше за хворих ізольованою ЗДА, було виявлено симптоми: тріщини на долонях та стопах, койлоніхії, гіпо-анацидний гастрит, пов'язані з дефіцитом оксидаз та цитохромів, що зумовлюючи порушення тканинного дихання, здатні призводити до розвитку дис/атрофії шкіри та слизових оболонок травного тракту; зміни м'язевого апарату, що спричинені дефіцитом α -гліцерофосфатоксидази та міоглобіну. Вище наведені параметри, що домінували в клініці ЗДА+В₁₂ДА, притаманні глибокому і тривалому дефіциту заліза. Вказані дані очевидно пояснюються тим, що ЗДА+В₁₂ДА частіше розвивалась при значній тривалості основного захворювання ($9,82 \pm 1,16$ та $5,57 \pm 1,97$ років при ЗДА+В₁₂ДА та ЗДА відповідно), а супутній дефіцит вітаміну В₁₂ здатен обтяжувати ступінь тканинної сидеропенії. Збільшення частоти клінічних проявів сидеропенічного синдрому асоціюється зі зниженням serum Fer, адже ці симптоми переважали саме у пацієнтів ЗДА+В₁₂ДА з serum Fer <1 нг/мл. Гіпо-анацидний гастрит, що зареєстрований у 52,38% хворих основної групи, може бути не лише проявом тканинної сидеропенії, а й етіологічним чинником кобаламінової недостатності. Враховуючи отримані результати, нами допускається формування ланцюгу причинно-наслідкових зв'язків: дефіцит заліза \rightarrow гіпо-анацидний атрофічний гастрит \rightarrow пригнічення виробки внутрішнього фактору Кастла \rightarrow дефіцит вітаміну В₁₂ \rightarrow ЗДА+В₁₂ДА.

Виявлені у незначній кількості хворих В₁₂ДА такі симптоми, як сухість і лущення шкіри, тріщини на долонях та стопах, ангулярний стоматит, ламкість та пошированість нігтів, рання сивина, посіченість та випадіння волосся, очевидно зумовлені інволютивними змінами, а спотворення нюху, м'язева слабкість, нетримання сечі при збільшенні внутрічеревного тиску – неврологічними розладами, спричиненими кобаламіновою недостатністю. Тоді як атрофічний гастрит, зареєстрований у 50 % пацієнтів, є не проявом, а етіологічним фактором В₁₂ДА.

Іктеричність шкіри та слизових, гепатоспленомегалія при ЗДА+В₁₂ДА, тенденція до збільшення частоти яких зростає у хворих з serum Fer >5 нг/мл, зумовлені гемолізом мегалоцитів, а характерні шлунково-кишкові розлади (анорексія, Hunter glossitis, кишкова диспепсія) - дистрофією епітелію травного тракту на фоні пригнічення синтезу ДНК з порушенням клітинного поділу при В₁₂дефіциті. Отримані в ході нашого дослідження результати збігаються з даними Г.Б. Берлинера зі співавторами, які вказували, що поява блідо-жовтяничного забарвлення шкіри, глоситу у хворих на тривалу ЗДА свідчить про розвиток диморфної анемії. Ознаки шлункової та кишкової диспепсії, що виявлені в нашому дослідженні у частини хворих ЗДА, очевидно викликані атрофічними змінами слизової шлунково-кишкового тракту, які в свою чергу є проявом сидеропенічного синдрому, а субіктеричність слизових, гепатолієнальний синдром у одного з пацієнтів з ізольованим залізодефіцитом – супутнім хронічним гепатитом.

Збільшення частоти неврологічних розладів (дистальної периферичної полінейропатії нижніх кінцівок, сенситивної атаксії), що домінують в клінічній картині у хворих диморфною анемією, асоціюється зі

зростанням інтенсивності метилмалонової гіперацидурії та феритинемії. Ці ознаки фунікулярного мієлозу спричинені демієлінізацією нервових оболонок із-за токсичного впливу метилмалонової кислоти, що інгібує метаболізм жирних кислот з непарною кількістю атомів вуглецю, із-за чого в мієлін вбудовуються аномальні жирні кислоти. Той факт, що деякі клінічні симптоми гіпоксії центральної нервової системи достовірно частіше зустрічались у хворих ЗДА+В₁₂ДА, ніж у хворих ЗДА, а також встановлена тенденція до збільшення їх частоти у хворих основної групи з важкою метилмалоновою ацидурією, можна пояснити тим, що ці симптоми є проявом не лише гемічної гіпоксії, а неврологічних порушень на фоні супутнього В₁₂дефіциту. Виявлені однонаправлені зміни у хворих ЗДА+В₁₂ДА частоти неврологічних розладів та рівню Нв збігаються з даними Ф. Дж. Шиффмана, який постулює, що чим вищий гематокрит при В₁₂ДА, тим важчі неврологічні прояви. В попередніх дослідженнях дискутується питання існування невротій, спричинених гіперсеротоніемією на фоні дефіциту заліза, що підтверджується периферичною полінейропатією переважно верхніх кінцівок, виявленою в нашому дослідженні у пацієнтів з ЗДА.

Перша аномальна еритроцитарна популяція, що зафіксована нами при цитологічному дослідженні ПК, представлена гіпохромними переважно мікроцитарними пойкилоцитами, а саме кодоцитами, анулоцитами, овалоцитами та стоматоцитами. Причому лише стоматоцитарна трансформація може бути зворотньою і виникає при зниженні рН крові в умовах гемічної гіпоксії. Наведені аномальні еритроцити, поява яких спричинена зниженням синтезу гему і, як наслідок, гемоглобіну в умовах залізодефіцитного еритропоезу, практично не здатні транспортувати О₂ з легень до тканин і СО₂ – в зворотному напрямку (з тканин до легень).

Друга популяція, що представлена макроцитарними, а інколи й мегалоцитарними, гіперхромними овалоцитами, є проявом на периферії підтвердженого (за даними аспіраційної біопсії КМ) мегалобластичного типу кровотворення, спричиненого дефектом синтезу ДНК з уповільненням та скороченням кількості мітозів промегалобластів КМ (замість трьох відбувається лише один) за збереженого синтезу РНК і гемоглобіну, на фоні недостатності вітаміну В₁₂.

Попередні дослідження свідчать, що в мазку ПК у хворих ЗДА+В₁₂ДА виявляється диморфізм еритроцитів: одночасна присутність мікро- та макроцитів, макроцитів та гіпохромних еритроцитів. Враховуючи двоякість морфології еритроцитів, спочатку Тровел, а пізніше Г.Б. Берлінер з співавторами, назвали таку анемію диморфною, адже розмноження та диференціювання еритроїдних клітин порушує одночасний дефіцит двох елементів (заліза, вітаміну В₁₂), кожен з яких викликає специфічні структурні зміни периферичної червоної крові.

Розвиток мегалобластної анемії на фоні ЗДА маскує специфічні для дефіциту заліза морфологічні ознаки клітин ПК, і навпаки – ЗДА здатна нівелювати характерні риси В₁₂ДА. В одних випадках спостерігали при комбінованій дефіцитній анемії мікроцитоз з гіперсегментацією ядер

нейтрофілів, інші – нормальний чи незначно підвищений MCV (замаскований макроцитоз). Останній факт підтверджується і нашим дослідженням, адже за MCV ЗДА+В₁₂ДА була нормоцитарною, а за MCH – гіпохромною з тенденцією до нормохромії.

Виявлена в нашому дослідженні у хворих ЗДА+В₁₂ДА третя група аномальних еритроцитів (макроцитарні анулоцити, гіпохромні макроооалоцити та гіперхромні мікроооалоцити), можливо спричинена тим фактом, що на еритропоез діє комбінація дефіциту заліза та вітаміну В₁₂. Звичайно, такі аномальні еритроцити, порівняно з нормодискоцитами, мають знижені резерви для зв'язування та транспорту газів (О₂, СО₂). В доступній нам літературі ми не зустріли даних про існування цих еритроцитарних аномалій (третьої популяції) при комбінованих дефіцитних анеміях, лише Ф. Дж. Шиффман вказував, що виявлення мікроооалоцитів при ЗДА дозволяє припустити наявність супутнього мегалобластного стану.

Патологічні вclusions в еритроцитах, зафіксовані в нашому дослідженні при ЗДА+В₁₂ДА та В₁₂ДА, а саме залишки ядер (виникають із-за порушень механізмів мітозу) у вигляді тілець Жоллі-Хауела та ядерних пилинок Вейденрейха, патологічна преципітація рибосом (із-за тривалої G₂-фази клітинного циклу) у вигляді базофільної пунктуації, притаманні мегалобластичному типу кровотворення, які у обстежених хворих зумовлені дефіцитом кобаламіну.

Виявленні нами еритрокаріоцити при підрахунку лейкоцитарної формули, переважно у осіб з тяжким ступенем анемічного синдрому, свідчать про те, що КМ, викидаючи ядерні еритроїдні форми в ПК, намагається таким чином якимось компенсувати явище гемічної гіпоксії.

Аномалії ядра сегментованих нейтрофільних гранулоцитів, що виявлені в нашому дослідженні у хворих ЗДА+В₁₂ДА та В₁₂ДА, спричинені мегалобластичним станом на фоні В₁₂дефіциту і проявляються у процесах гіперсегментації та дегенерації ядер (розрив ниток хроматину між сегментами). В літературі існують суперечливі дані щодо діагностичної значимості кількості N6-9, так Шиффман Ф. Дж. вказує, що наявність в мазку ПК хоча б одного N6-9 є раннім і достовірним маркером мегалобластичного гемопоезу. Однак за даними інших авторів у здорової людини в ПК можуть знаходитись до 2 % N6-9, тоді як при мегалобластичному типі кровотворення їх кількість завжди перевищує 5 %. В нашому дослідженні у хворих ізольованою ЗДА, в яких на підставі чутливих біохімічних критеріїв була виключена супутня недостатність вітаміну В₁₂, кількість N6-9 не перевищувала 3 %. А у 66,67 % пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА кількість N6-9 складала 5 і більше %. Крім того, деякі дослідники вказують, що ядерна гіперсегментація нейтрофілів спостерігається також при уремії та як вроджена доброякісна аномалія. Однак хронічної ниркової недостатності у обстежених нами осіб основної групи виявлено не було, а в процесі патогенетичного лікування вже на 21 добу явище гіперсегментації поліморфноядерних лейкоцитів зникло (NSI нормалізувався, а N6-9 не виявлялись в мазку ПК), отже це не вроджена аномалія. Вважаємо, що гіперсегментація та дегенерація ядер, гігантизм нейтрофільних

гранулоцитів, поряд з периферичною нейтропенією (у 10 (23,81 %) хворих ЗДА+В₁₂ДА WBC<3,5•10⁹ в 1 л), можуть спричинювати зниження їх функціональної, тобто фагоцитарної, активності. Вказані морфологічні особливості нейтрофілів дозволяють запідозрити вже при світловій мікроскопії ПК у пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА замаскований дефіцитом заліза мегалобластичний тип кровотворення.

Виявлені у хворих основної групи прямі корелятивні зв'язки NSI з plasma tHcy та еритроцитарними індексами свідчать, що чим глибший тканинний дефіцит цианокобаламіну, а й, відповідно, і спричинені ним метаболічні порушення (плазмова гіпергомоцистеїнемія), тим інтенсивніше явище гіперсегментація ядер нейтрофільних гранулоцитів; а також чим яскравіші мегалобластоїдні зміни клітин ПК (макроцитоз та гіперхромія еритроцитів), тим більше виражена гіперсегментація нейтрофілів. Відсутність достовірної кореляції NSI з іншими показниками гемопоезу та біохімічними параметрами обміну заліза, очевидно, викликана тим, що супутній дефіцит заліза нівелює характерні ознаки В₁₂дефіциту.

Проведений кількісний аналіз стану кістковомозкового кровотворення показав, що у всіх групах хворих КМ залишався клітинним, незважаючи на удаване зниження мегакаріоцитів, що свідчить не про редукцію мегакаріоцитарного паростку, а про розведення кістковомозкового пунктату ПК.

Виявлена в нашому дослідженні у хворих ЗДА+В₁₂ДА незначна реактивна гіперплазія еритроїдного паростку (Л/Е був найвищим при комбінованому дефіциті, незважаючи на переважно тяжкий ступінь анемії у всіх трьох групах хворих), свідчить про поступове виснаження проліферативної, тобто регенераторної, здатності КМ при багаторічному впливі етіологічного фактору, що спричинив розвиток комбінованого дефіциту, та значній тривалості анемії. Проте переважання базофільних форм еритрокаріоцитів на фоні редукції еритропоезу, виявленої у 2 хворих ЗДА+В₁₂ДА, свідчить про збереження резервів кровотворення. Також той факт, що серед еритроїдних мегалобластоїдних та нормобластоїдних елементів переважали незрілі негемоглобінізовані форми, можна пояснити блокадою синтезу ДНК з уповільненням та скороченням кількості мітозів промегацитів КМ (замість трьох відбувається лише один) при дефіциті вітаміну В₁₂ і дефектом синтезу гему та, відповідно, гемоглобіну при дефіциті заліза.

Використане в дослідженні тест-фарбування мазків КМ алізарином червоним дозволило віддиференціювати мегалобластичний гемопоез, спричинений недостатністю чи кобаламіну чи фолієвої кислоти. Всі випадки мегалобластичного типу кровотворення, зумовленого дефіцитом вітаміну В₉ (фарбування ранніх стадій мегалобластів в жовтий колір), ми з дослідження виключали.

Виявлений більш високий, однак не перевищуючий норми, відсотковий вміст недиференційованих бластів, елементів нейтрофільного паростку та моноцитів у обстежених нами пацієнтів з ЗДА+В₁₂ДА порівняно з хворими В₁₂ДА, спричинений помірним відносним зменшенням

клітинності лейкоцитарного паростку на фоні менш яскравої еритроїдної гіперплазії при ЗДА+В₁₂ДА. Затримка дозрівання нейтрофільних гранулоцитів при В₁₂ДА пов'язана з порушенням процесів клітинного поділу.

Оцінюючи ступінь насиченості еритрокаріоцитів КМ сидерофільними гранулами, нами встановлено, що у хворих комбінованою дефіцитною анемією супутній мегалобластичний еритропоез з явищем вторинного гіперсидерозу, притаманний дефіциту вітаміну В₁₂, нівелює характерний для залізодефіциту гіпосидероз еритрокаріоцитів КМ, і навпаки. Адже середня кількість сидеробластів в КМ при ЗДА+В₁₂ДА залишалась нормальною. Відомо, що сидерофільні гранули ядровмісних елементів червоного паростку в нормі є резервом для синтезу гему, при активації еритропоезу в першу чергу використовується саме цей внутріклітинний пул заліза, до того ж особливості утилізації заліза еритропоезом дозволяють охарактеризувати його активність. Появу кільцеподібних сидеробластів та збільшення Ксрг при ЗДА+В₁₂ДА можна пояснити явищем неефективного еритропоезу, зумовленого супутнім мегалобластичним типом кровотворення зі зниженою утилізацією заліза цим повільним еритропоезом. Загальновідомо, що проявом неефективного еритропоезу є внутрішньокістково мозкової гемоліз еритрокаріоцитів з вивільненням великої кількості іонів К⁺ (внутріклітинний катіон).

Аналізуючи біохімічні параметри ферокінетики до початку замісної терапії встановлено, що за середніми значеннями цих показників хворі диморфною анемією мали характерний для дефіциту заліза ферокінетичний статус (serum Fe, Tf_{Fe}, serum Fer були зниженими, а ТІВС, UІВС та serum Tf – підвищеними). Рангування рівнів таких показників ферокінетики, як serum Fe, serum Tf, Tf_{Fe} при ЗДА+В₁₂ДА виявила їх біохімічну гетерогенність, спричинену вторинним гіперсидерозом на фоні недостатності вітаміну В₁₂, і вище наведені параметри не завжди відображали дефіцит заліза. Тоді як ТІВС, UІВС інформують про супутній залізодефіцитний статус при ЗДА+В₁₂ДА. А serum Fer виявився зниженим у всіх хворих комбінованою дефіцитною анемією, не зважаючи на супутній гіперсидероз, викликаний недостатністю кобаламіну, адже зменшення запасів заліза в макрофагальній системі є чи не єдиною причиною низьких концентрацій serum Fer, що дозволяє використовувати вказаний параметр в діагностиці залізодефіциту. Результати поведеного аналізу біохімічних маркерів обміну заліза у хворих основної групи відповідають попередньому дослідженню, в якому автори вказують, що у 18 хворих з дефіцитом не лише заліза, але й вітаміну В₁₂ чи В₉ рівень serum Fer не перевищував нижньої межі норми, serum Fe був підвищений чи в межах норми, а еритроцитарний феритин – різко збільшений, що пояснюється неефективним еритропоезом.

Обстежені нами хворі ЗДА мали класичний ферокінетичний статус. Особливості ферокінетики у пацієнтів з В₁₂ДА характеризувались вторинною гіперсидеринемією на фоні зниження утилізації заліза всередині еритроїдних клітин із-за порушення їх поділу. І хоча у незначної частини хворих цієї групи serum Fe був зниженим, ТІВС – підвищеним, а Tf_{Fe} –

нижчим за 16 %, проте у всіх пацієнтів з V_{12} ДА $serum\ Fe$ коливався в нормальних межах, що свідчить про збереження депо заліза в організмі. Підвищення $serum\ Fe$ у одного хворого V_{12} ДА імовірно пов'язано з неефективним еритропоезом. Значне збільшення $serum\ Fe$ може бути пов'язане з високою активністю макрофагальної системи, на користь чого свідчить зростання температури тіла, збільшення розмірів селезінки, що часто супроводжують V_{12} ДА.

Завдяки тому, що супутній дефіцит вітаміну V_{12} здатен маскувати ознаки, притаманні дефіциту заліза, у хворих $ЗДА+V_{12}$ ДА констатовано втрату характерних взаємозв'язків між найважливішими параметрами ферокінетики та показниками гемопоезу. Винятком є пряма асоціація біохімічних параметрів ферокінетики ($serum\ Fe$, Tf_{Fe} , $serum\ Fe$) з еритроцитарними індексами (збільшення розмірів та насиченості еритроцитів гемоглобіном супроводжується посиленням явища вторинної сидероахрезії) і обернена – $serum\ Fe$ з RBC . Відсутність при $ЗДА+V_{12}$ ДА кореляційних зв'язків між показниками обміну заліза та біохімічними маркерами обміну вітаміну V_{12} можливо свідчить, що дефіцит заліза та дефіцит кобаламіну виступають в якості незалежних патогенетичних факторів у цієї категорії пацієнтів.

Гіпергомоцистеїнемія зареєстрована у 66,66 % хворих $ЗДА+V_{12}$ ДА та у 92,85 % хворих V_{12} ДА. Коли на розмноження та диференціювання еритроциту впливає одночасний дефіцит двох самостійних факторів, то така анемія повинна мати більш важкий перебіг і супроводжуватись поглибленням біохімічних порушень, в. т. ч. посиленням явища гіпергомоцистеїнемії. Проте середній рівень $plasma\ tHcy$ при $ЗДА+V_{12}$ ДА в 4 рази нижчий за різко збільшений (в 15,32 рази відносно контролю) цей показник при V_{12} ДА. А при рангуванні рівнів за Jacobsen D.W. встановлено, що у хворих $ЗДА+V_{12}$ ДА гіпергомоцистеїнемія була переважно легкою, тоді як практично у всіх хворих V_{12} ДА – важкою. Отримані дані, очевидно, зумовлені тим, що дефіцит заліза у хворих $ЗДА+V_{12}$ ДА здатен нівелювати біохімічні ознаки недостатності вітаміну V_{12} .

Отже збільшення інтенсивності плазмової гіпергомоцистеїнемії у хворих диморфною анемією супроводжується поглибленням ступеню важкості анемічного синдрому та посиленням явищ гіперсегментації нейтрофілів і неефективного еритропоезу.

При вивченні особливостей порушень сечової екскреції ММА, встановлено істотні відмінності між помірновисокою сечовою екскрецією ММА у хворих $ЗДА+V_{12}$ ДА та нормальною її величиною у здорових осіб та хворих $ЗДА$. При приєднанні ДЗ до кобаламінового дефіциту закономірно можна припустити більш важкий перебіг такої комбінованої дефіцитної анемії, ніж ізольованої, адже і ДЗ, і дефіцит вітаміну V_{12} , хоча й за різними механізмами, але пригнічують одну мішень – еритроїдний паросток, що повинно призводити до поглиблення всіх біохімічних порушень, в. т. ч. посилення явища метилмалонової ацидурії. Проте виявлено достовірно більш низький рівень $uMMA$, $uMMA/uCrea\ ratio$ у хворих $ЗДА+V_{12}$ ДА порівняно з різко збільшеними рівнями цих показників у хворих

ізолюваною В₁₂ДА. Отримані дані можна пояснити лише тим, що ДЗ у хворих ЗДА+В₁₂ДА здатен маскувати всі, в. т. ч. біохімічні, ознаки дефіциту вітаміну В₁₂.

Відомо, що ММА є токсичною речовиною, при накопиченні здатна інгібувати метаболізм жирних кислот з непарною кількістю атомів вуглецю із-за чого в мієлін вбудовуються аномальні жирні кислоти, викликаючи демієлінізацію нервових стовбурів з розвитком характерних неврологічних розладів при В₁₂ДА. Так одна з обстежених нами хворих з ізолюваною В₁₂ДА була госпіталізована у відділення у вкрай важкому стані, діагностовано повний нижній спастичний парапараліч з порушенням функції тазових органів. При обстеженні екскреція ММА з сечею була надзвичайно високою (uMMA/uCrea ratio=2189,79 мг/г), ми не знайшли в доступній літературі даних про такий значний рівень екскреції. Доведено, що чим вищий гематокрит при кобаламіновому дефіциті, тим важчі неврологічні прояви, що підтверджується в нашому дослідженні тенденцією до прямої кореляції між uMMA/uCrea ratio та Ht у хворих В₁₂ДА.

Отже у 66,66 % хворих ЗДА+В₁₂ДА спостерігається суттєва плазмова гіпергомоцистеїнемія, тому елевацію plasma tHcy можна розглядати критерієм кобаламінової недостатності при диморфній анемії лише в комплексі зі збільшеною екскрецією ММА з сечею, яка у цієї категорії пацієнтів є чутливим індикатором тканинного дефіциту вітаміну В₁₂.

При поєднанні недостатності двох самостійних чинників, що забезпечують нормальний еритропоез, закономірно можна припустити більш важкий перебіг такої комбінованої анемії, ніж ізолюваної, адже і дефіцит заліза, і дефіцит вітаміну В₁₂, хоча й за різними механізмами, але пригнічують одну мішень – еритроїдний паросток, що повинно призводити до поглиблення гемопоетичних та метаболічних порушень, крім того у таких хворих ускладнюється повноцінне лікування як ЗДА, так і В₁₂ДА.

Розділ 10. СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ

Лікування хворих на ЗДА має бути патогенетично обґрунтованим, комплексним і складати своєрідну цілісну лікувальну програму, яка повинна ретельно виконуватись пацієнтом та контролюватися лікарем. Лікування ЗДА має за мету не тільки усунення анемії як симптому, а і ліквідацію ДЗ та поповнення його запасів у організмі. Програма лікування ЗДА повинна включати наступні елементи: усунення етіологічних чинників, раціональне лікувальне харчування, патогенетичне лікування препаратами Fe, профілактичні заходи по запобіганню її рецидиву.

В Україні відбувається реформування системи охорони здоров'я, важливою ланкою якого є розробка медичних стандартів, клінічних і локальних протоколів надання медичної допомоги, що базуються на даних доказової медицини. Важливою віхою стала розробка і затвердження документа «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія», який затверджено Наказом МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709 та клінічної настанови «Залізодефіцитна анемія, Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2015)», які чітко регламентують питання діагностики і лікування ЗДА.

10.1. Дієтичне харчування

Із харчових продуктів всмоктування Fe не перевищує 10-20% від його загального вмісту, а тому дефіцит заліза в організмі не можна поповнити однією дієтою. Але і недооцінювати її значення не слід. При ЗДА хворому призначають дієту, яка багата Fe. Дієта дорослого хворого на ЗДА повинна включати 130 г білків, 90 г жирів, 350 г вуглеводів, 40 мг Fe, 5 мг міді, 7 мг марганцю, 15 мг цинку, 15 мкг кобальту, 2 г метіоніну, 4 г холіну, вітаміни групи С, В, тощо. Хворому рекомендують наступні продукти - язик яловичий, м'ясо кролика, індика, куриці, яловичину, білі гриби, гречану та вівсяну крупу, бобові, какао, шоколад, яйця, зелень, персики, абрикоси, родзинки, чорнослив, яблука, фруктові соки, мед, гематоген тощо. Із продуктів, навіть при збалансованому харчуванні і збагаченні дієти високим вмістом Fe, його всмоктується близько 2,5 мг за добу. Fe із продуктів тваринного походження всмоктується в кишечнику в значно більших кількостях порівняно із засвоєнням з рослинних продуктів. Значно ефективніше всмоктується двохвалентне Fe, що входить до складу гема, порівняно з тим, яке входить до складу Фн та гемосидерину. При виборі харчового раціону хворим на ЗДА слід орієнтуватись не на загальний вміст Fe в продуктах, а на форму, в якій воно міститься. Останній чинник є визначальним для ефективності всмоктування та засвоєння Fe. Найбільша

кількість гемового Fe міститься в м'ясних продуктах. Печінка, інші паренхіматозні органи, риба містять Fe у складі Фн та гемосидерину, а тому і рекомендувати їх як доступні джерела Fe в харчовому раціоні не слід. Краще всього Fe засвоюється із телятини та іншого м'яса (11-22%), із яєць, бобових, фруктів - до 3%, із рису, шпинату, кукурудзи - 1%.

Призначення в дієту фруктів, особливо яблук, морсів та соків, які є багатими на аскорбінову, яблучну, бурштинову та інші органічні кислоти, є доцільним, оскільки останні значно сприяють всмоктуванню Fe в кишечнику.

Для нормального кровотворення, окрім Fe, є необхідним, щоб хворий на ЗДА отримував із їжею і мікроелементи. Всмоктування, засвоєння та метаболізм Fe, як і процеси кровотворення, багато в чому залежать від таких мікроелементів як кобальт, мідь, цинк, марганець тощо. На кобальт багаті печінка, нирки, молоко, риба, бобові, зернові, агрус, чорна смородина, малина, абрикоси, вишні, груші, буряки, петрушка тощо. Добова потреба в ньому для дорослого складає 0,05-0,2 мг. До продуктів, які багаті на мідь, належать крупи, бобові, гриби, суніці, чорна смородина, кавуни, хрін, печінка та яловичина. Добова потреба дорослого в міді складає 2-3 мг. На цинк багаті дріжджі, печінка, нирки, легені, яловичина, сири, бобові, гриби та яйця. На добу дорослому потрібно 10-15 мг цинку. Марганець міститься в крупах, бобових, петрушці, кропі, щавлі, шпинаті, буряках, гарбузах, малині та чорній смородині. Потреба в марганці складає 5-7 мг на добу.

Здавна, як в народній так і в науковій медицині, при призначенні дієтичного харчування для лікування ЗДА використовували мед. Мед містить 40-60% фруктози, яка сприяє всмоктуванню Fe в кишечнику. Крім того, мед багатий на мікроелементи та біологічно активні речовини. Хворим на ЗДА доцільніше рекомендувати темні сорти меду, оскільки вони містять заліза в 4 рази, марганцю - в 14 разів, а міді - в 2 рази більше, ніж світлий мед. При зниженій кислотоутворюючої функції шлунку, яка у більшості хворих на ЗДА є проявом сидеропенічного синдрому, мед слід вживати безпосередньо перед їжею. Якщо ж кислотоутворююча функція підвищена, то за 1,5-2 години перед вживанням їжі. На добу, якщо немає протипоказань, рекомендується до 100 г меду в 3-4 прийоми.

Хворим на ЗДА можна рекомендувати фітозбори з трав та плодів, які багаті на Fe (див. нижче). Fe багаті плоди шипшини, бузини, чорної смородини. Рекомендують приймати відвар або настій висушених плодів по 1 склянці 3 рази на день. Ці плоди також багаті і аскорбіновою кислотою, яка сприяє всмоктуванню Fe. Можна рекомендувати і відвар із листя чорної смородини, суніці, череди, кропиви. Висушене листя названих рослин змішують в рівних частинах то подрібнюють одну столову ложку фітозбору заливають склянкою окропу, настоюють в горщику в духовці протягом двох годин, проціджують. Вживають перед їжею по 1/3 склянки тричі щоденно протягом шести тижнів.

Хворим на ЗДА рекомендують розмежувати прийом препаратів Fe і молочних продуктів, оскільки кальцій, що міститься у молоці, зменшує абсорбцію Fe. Щоправда, дослідження останнього часу свідчать, що процес пригнічення кальцієм засвоєння Fe залежить від концентрації першого і незначні кількості кальцію у травному тракті не відбиваються на засвоєнні Fe.

Не рекомендують при лікуванні хворих на ЗДА і харчові продукти, що містять фітати, танати, фосфати, пектини, лектини, гліцин-конгліцин, оксалати. Багатими на перераховані речовини є злакові, хлібо-булочні вироби, висівка, рис, кукурудза.

Хворим необхідно обмежити або розмежувати у часі споживання чаю (таніни), яєць (жовток містить речовини, що утворюють хелатні комплекси з залізом), кави (поліфенолати). Слід рекомендувати утриматись від вживання харчових продуктів рослинного походження, що містять щавлеву кислоту, бо вона порушує всмоктування заліза. Це такі рослини як буряк, капуста, спаржа, ревінь, шпинат, щавель, горіхи.

10.2. Залізисті мінеральні води при лікуванні пацієнтів із залізодефіцитною анемією

Хворим на ЗДА рекомендують включати до лікувального харчування питні мінеральні води, які містять Fe. До залізомістких мінеральних вод відносять такі, мінералізація залізом яких становить понад 20 мг/л. Залізомісткі мінеральні води посилюють моторну функцію жовчного міхура, мають жовчогонну дію. В холодному вигляді вони посилюють і моторну функцію шлунку, а в теплом вода повільніше евакуюється і виразно діє як сокогінний засіб. Якщо залізомісткі води вживати разом із їжею, то підвищується секреторна функція підшлункової залози, а вживання за годину до їжі – загальмовує її. До залізомістких вод належать такі: "Сойми" (Україна, Закарпатська обл.) – мінералізація 10 мг/л, "Келечинська" (Україна, Закарпатська обл.) – мінералізація 30 мг/л, "Слав'яногорська" (Україна, Донецька обл.) – мінералізація 25 мг/л, "Буковинська" (Україна, Чернівецька обл.) - мінералізація 22-26 мг/л, "Алчанська" (Росія) - мінералізація 0,7-0,9 мг/л, "Ласточка" (Росія) - мінералізація 4,0-4,3 мг/л, "Шмоковка" (Росія) - мінералізація 1,1- 1,3 мг/л та інші.

Слід обмежити або зовсім відмовитися від вживання мінеральних вод, що містять фосфати, гідрокарбонати, карбонати.

10.3. Енотерапія

Оскільки червоні сорти вина містять поліфенолати, які утворюють нерозчинні комплекси з Fe та гальмують його засвоєння, хворим на ЗДА слід розмежувати споживання червоного вина і прийом препаратів Fe у часі

(вино можна споживати не раніше, ніж через 2 години після прийому лікарських засобів Fe). З огляду на факт, що до харчового раціону хворих на ЗДА в усі часи включали вино, його релаксуючу дію, покращення кровообігу, позитивні емоції при споживанні помірної кількості напою, очевидно не слід нехтувати енотерапією у комплексному лікуванні даного недугу. Адже лікувальні властивості вин, особливо червоних, здавна використовували для лікування хворих на захворювання крові, насамперед, на анемії. Лікування вином (енотерапія) в останні декілька десятиліть в нашій країні практично не застосовувалось, не проводились дослідження щодо впливу вина на систему крові (як і не публікувались зарубіжні дослідження). Часописи усіх часів вказують на вино, як на особливо ефективний засіб від усіх анемічних станів. П.Димков (1978) рекомендує при зниженні рівня Нв суміш наступного складу: вино червоне натуральне - 500,0 мл, цукрова пудра - 500,0 г, гвоздика (висушені пуп'янки) – 2 шт., кориця - 1 чайна ложка. Суміш змішують, варять на водяній бані при повільному вогні 30 хвилин, проціджують. Вживають, починаючи з наступного дня після приготування, по 1 столовій ложці за годину до підйому з ліжка. Окрім цього, вранці, в обід то ввечері за 20 хвилин перед вживанням їжі, хворому призначають по 1 столовій ложці наступну суміш: алое деревовидне - 150,0 г, вино натуральне 300,0 мл, мед бджолиний темний - 200,0 г. Для приготування суміші 10 -15 непошкоджених листків алое перемелюють до однорідної маси, додають вино та мед, варять на водяній бані 30 хвилин, охолоджують та проціджують через полотно. Через дві години після вживання їжі хворому призначають одну столову ложку суміші, що утворилась внаслідок настоювання протягом 3-х діб трьох цілих свіжих курячих яєць, залитих в скляній банці соком із дев'яти лимонів (до розчинення шкаралупи). Масу розминають виделкою, вилучають плівки, додають 50 мл коньяку, 220 г цукрової пудри і добре перемішують. Зберігають суміш у холодильнику.

Для лікування ЗДА П.Димков (1978) пропонував також і такий пропис: жовтки з трьох свіжих курячих яєць змішують з однією столовою ложкою бджолиного меду та натуральним червоним вином (1 чашка для кави). Вживають щодня замість сніданку.

Корисним може бути і такий пропис: відвар ячменю - 4 столові ложки; винні ягоди – 4 шт.; родзинки - 2 столові ложки; червоне вино - 200,0 мл. Суміш варять на повільному вогні 20 хвилин, охолоджують, проціджують і п'ють по столовій ложці тричі на день. Винороб, професор М.Валуйко (1991) рекомендує при анемії червоні столові вина до 400 мл за декілька прийомів на день під час вживання їжі.

Лікувальне харчування є складовою частиною комплексного лікування хворих на ЗДА. ДЗ в організмі не можна відновити і поповнити тільки однією дієтою, необхідно обов'язково застосовувати лікування

препаратами Fe. Застосування препаратів Fe дозволяє не тільки відновити показники червоної крові у хворих на ЗДА а і відновити депо Fe в організмі.

10.4. Фітотерапія залізодефіцитної анемії постгеморагічного походження

Лікування постгеморагічної ЗДА має спрямовуватися на усунення причин кровотечі та подальше недопущення її рецидиву. У разі кровотечі із травного тракту в комплексному лікуванні застосовують лікарські рослини, що мають в'язучу дію. Дубильні речовини, які містяться в них, утворюють танати альбумінатів, які сприяють підвищенню протромбінового індексу, а місцево коагулюють білки, що знаходяться в крові, призводячи до тромбування судини, що кровить. До таких рослин відносять траву деревію звичайного, кореневища родовика лікарського, супліддя вільхи сірої, кору дуба звичайного, лист мучниці звичайної. Для одержання максимального ефекту із лікарсько-рослинної сировини готують відвар і проціджують його негайно після зняття з киплячої водяної бані. Зберігають у холодильнику, застосовують обов'язково в холодному вигляді, збовтуючи перед вживанням.

Для збільшення вмісту в крові факторів зсідання (протромбіну, фібриногену тощо), посилення системи зсідання крові показане застосування лікарських рослин, які накопичують вітаміни С (аскорбінова кислота), К (філохінони) та макроелемент кальцій. До таких рослин відносять: траву деревію звичайного, подорожника великого, грициків звичайних, цмину піскового, кропиви дводомної, кукурудзяні приймочки, кореневища лепехи звичайної, родовика лікарського та ін.

Показано застосування лікарських рослин, що мають мембрано- та гепатопротекторну активність. Вони також посилюють синтез білків у печінці у тому числі й тих, що беруть участь в активізації системи згортання крові. До таких відносять препарати рослинного походження, як карсил, силібор, конвафлавін, танацехол, фламін, "Поліфітол-1" та ін. Дія останніх двох груп засобів рослинного походження реалізується на 2-3 добу після початку їх застосування, як засоби самостійної терапії вони можуть бути рекомендовані лише при незначних кровотечах.

У разі кровотечі із травного тракту в комплексній етіопатогенетичній терапії, може бути корисним застосування фітозбору такого складу:

- трава деревію звичайного – 1 частина,
- кореневище родовика лікарського – 1 частина,
- квітки календули лікарської – 1 частина,
- трава кропиви дводомної – 1 частина,
- супліддя вільхи сірої - 1 частина.

Дві столові ложки збору заливають 400 мл води, ставлять на киплячу водяну баню на 30 хв. Після зняття з водяної бані, негайно

проціджують і віджимають сировину, доводять водою до 400 мл. Приймають холодним по 40-50 мл кожні 2 години. У разі розвитку закрєпів ставлять очисну клізму.

Після ліквідації кровотечі, про що свідчить припинення виділення чорних, липких, дьогтеподібних фекаліїв протягом декількох днів, а також за умов позитивної клініко-лабораторної динаміки, доцільно застосувати збір такого складу:

- трави деревію звичайного – 1 частина,
- квітки календули лікарської – 1 частина,
- трава кропиви дводомної – 1 частина,
- плоди шипшини коричневої – 1 частина,
- кореневище оману високого – 1 частина,
- трава суниць лісових -1 частина.

Дві столові ложки збору заливають 400 мл води кімнатної температури, нагрівають на водяній бані 30 хв, проціджують не охолоджуючи, віджимають та доводять водою до 400 мл. Зберігають в холодильнику. Приймають по 70-100 мл 4-5 разів на добу за 15 хв до їди, а також на ніч перед сном протягом 2-3 тижнів. Перед вживанням необхідно збовтувати.

У разі маткових кровотеч (після обов'язкового обстеження у лікаря гінеколога) на фоні застосування комплексної етіопатогенетичної фармакотерапії призначають рослини, що збільшують синтез факторів згортання крові у печінці (гепатопротектори, що містять вітамін К1 - філохінон) та показане застосування лікарських засобів рослинного походження, що сприяють підвищенню тонуусу м'язів матки. До рослин з утеротонічною активністю відносять квітки арніки гірської, трави кропиви дводомної, кори калини звичайної, трави грициків звичайних, трави лагохілуса п'яноккого, гірчака перцевого (водяного перцю), споришу, хвоща польового та ін. В аптечній мережі можна придбати галенові лікарські засоби рослинного походження: настойку арніки гірської, рідкий екстракт кори калини, грициків звичайних, кропиви дводомної. Вживати кожні 2 год по 30 крапель в 50-70 мл прохолодної води.

Показано застосування збору такого складу:

- кореневище родовика лікарського – 1 частина,
- трава грициків звичайних – 1 частина,
- трава водяного перцю – 1 частина,
- трава споришу звичайного – 1 частина,
- трава лагохілуса п'яноккого - 1 частина.

Дві столові ложки збору заливають 400 мл води кімнатної температури, нагрівають на киплячій водяній бані 30 хв, проціджують не охолоджуючи, віджимають, доливають водою до 400 мл. Зберігають у холодильнику, приймають по 2 ст. л. щогодини у холодному вигляді. Перед вживанням необхідно збовтувати. Показано застосування холоду на низ

живота. Звичайно кровотеча припиняється до вечора першого дня лікування. Надалі необхідно готувати половинну дозу і приймати по 50 мл 4 рази на добу. Через дві доби після припинення кровотечі рекомендують вживати наступний збір:

- трава грициків звичайних – 1 частина,
- трава споришу звичайного – 1 частина,
- трава лагохілуса п'яного – 1 частина,
- корені кульбаби лікарської – 1 частина,
- трава череди трироздільної – 1 частина,
- трава деревію звичайного - 1 частина.

Одну столову ложку збору заливають 300 мл води кімнатної температури, нагрівають на киплячій водяній бані 30 хв, потім проціджують не охолоджуючи, віджимають та доливають водою до 300 мл. Приймають по 50-70 мл у прохолодному вигляді за 15-20 хв до їди 4 рази за добу і на ніч перед сном протягом 1-2 тижнів. Перед вживанням необхідно збовтувати. Обов'язкова консультація лікаря-гінеколога для виявлення та усунення причини кровотечі.

При кровотечі, яка обумовлена бронхолегеневою патологією, до комплексної етіопатогенетичної фармакотерапії доцільно додавати лікарські засоби рослинного походження, що містять не тільки вітаміни С, К й мають гепатопротективну активність, але і такі, що підвищують в'язкість крові, та сприяють посиленню процесів репарації, у тому числі й у легеневій тканині. Таку дію мають лікарські рослини, що містять органічно зв'язані сполуки кремнію. Кремній є активним стимулятором не тільки репаративних процесів, але й імунітету. До рослин з такою активністю відносять траву кропиви дводомної, споришу звичайного, хвоща польового, жабрію звичайного, слані моху ісландського. Перед призначенням фітозасобів хворим з бронхолегеневою кровотечею необхідна консультація терапевта, пульмонолога, онколога та фізіатра для встановлення точного діагнозу і призначення етіопатогенетичної терапії. Раціональна лікарська форма приготування – настій або відвар. Доцільно застосувати збір такого складу:

- трава грициків звичайних – 1 частина,
- трава споришу звичайного – частина,
- трава деревію звичайного – 1 частина,
- трава кропиви дводомної – 1 частина,
- кореневище родовика лікарського - 1 частина.

Дві столові ложки збору заливають 400 мл теплої води, настоюють не менше 2 год, після цього ставлять на киплячу водяну баню на 15 хв, настоюють за кімнатної температури до охолодження, проціджують, віджимають осад і доводять водою до 400 мл. Зберігають у холодильнику, приймають по 2 ст. л. щогодини у холодному вигляді.

При ліквідації кровотечі, кровохаркання, про що свідчить припинення або значне зменшення домішків крові до мокроти, доцільно застосувати такий збір:

- трава споришу звичайного – 1 частина,
- трава деревію звичайного – 1 частина,
- трава кропиви дводомної – 1 частина,
- трава суниць лісових – 1 частина,
- плоди шипшини коричневої – 1 частина,
- кореневище оману високого – 1 частина,
- слані моху ісландського - 1 частина.

Технологія готування попередня. Приймають по 50 мл не підігріваючи 6-7 разів на добу і на ніч перед сном упродовж 3-4 тижнів.

Одночасно використовують таку суміш: 1 кг зерен вівса варять на невеликому вогні при закритій кришці у 3 л води протягом 30-40 хв (після закипання), охолоджують, проціджують, додають по 200 г підданих біостимуляції листків алое деревовидного, коньяку або настоянки недозрілих волоських горіхів, меду, ставлять у духовку і тримають на малому вогні 40-60 хв. Листки алое витягають, віджимають сік. Зберігають в холодильнику старанно закоркованим. Приймають по 50-70 мл, проковтуючи невеликими порціями за 15 хв до їди протягом 3-4 тижнів.

10.4.1. Фітотерапія анемії, обумовленої порушенням засвоєння заліза

Анемії даної групи можуть бути викликані зловживанням жирною, молочною їжею, яка збіднена мікро-, макроелементами, вітамінами та іншими есенціальними речовинами, тобто, це анемії внаслідок одноманітного харчування, необґрунтованого дотримання тривалий час багатьох дієт, частого, тривалого потіння (втрати Fe й мікроелементів), порушень еритропоезу при хронічних інфекційних захворюваннях (туберкульозі), хронічній нирковій недостатності, гіповітамінозах (особливо С-гіповітаміноз), злоякісних новоутвореннях тощо.

Порушення процесу іонізації Fe при зниженій кислотності шлункового соку призводять до розвитку анемії. Для поліпшення апетиту і травлення в комплексній фармакотерапії застосовуються рослини, що містять гіркоти і пряноароматичні сполуки (хрін, гірчицю, кмин, кріп, цибулю, кіндзу, часник, петрушку, лепеху, імбир та ін.). Підвищують секрецію шлункового соку лікарські рослини, що мають у своєму складі гіркоти, ефірні олії, які подразнюють рецептори слизових оболонок (трава деревію звичайного, трава подорожника великого, кореневища лепехи звичайної, корені кульбаби лікарської, корені цикорію дикого, трава золототисячника малого, лист алое деревоподібного та ін.).

Призводить до розвитку анемії порушення процесу іонізації Fe, які обумовлені недостатністю вітаміну С (аскорбінової кислоти). З метою усунення авітамінозу С можна використовувати такі лікарські засоби, як аскорутин або галаскорбін, а також такі лікарські засоби рослинного походження, як плоди шипшини коричневої, плоди обліпихи крушиноподібної, трава кропиви дводомної, плоди горобини звичайної, корені первоцвіту лікарського (крім гемолітичної анемії), плоди смородини чорної, трава суниць лісових. Але необхідно обмежити вживання харчових продуктів, особливо рослинного походження, що містять щавлеву кислоту, бо вона порушує всмоктування Fe. Це такі рослини як буряк, капуста, спаржа, ревіль, шпинат, щавель, горіхи. Також можуть порушувати всмоктування Fe і такі біологічно активні речовини, як таніни, поліфеноли, макро- і мікроелементи - кальцій, цинк; антацидні лікарські засоби.

Анемія розвивається і при недостатньому всмоктуванні Fe, міді, марганцю, молібдену, кобальту з кишечника у разі видалення його частини або запальних захворювань, особливо тих, що супроводжуються проносами. При хронічних проносах доцільним є застосування відварів з лікарських рослин, які мають м'яку в'язучу дію (супліддя вільхи сірої, трави деревію звичайного, кореневища лепехи звичайної, родовика лікарського, чорного або зеленого чаю). Для посилення кровотворення необхідні такі макро- і мікроелементи як Fe, мідь, цинк, кобальт. Виснаження тканинних резервів Fe призводить до порушення обмінних процесів у тканинах, що проявляються трофічними порушеннями на епітеліальних покриттях (шкірі і слизових оболонках), деформацією і ламкістю нігтів, сухістю шкіри, випаданням волосся, порушенням клітинного і гуморального імунітету.

У комплексній терапії анемії доцільно дотримуватися збалансованого і раціонального харчування, обмежити або виключити макаронні, хлібобулочні вироби (крім виготовлених на дріжджовому тісті) і замінити їх еквівалентною кількістю овочів, фруктів, які необхідно вживати свіжоприготовленими, оскільки присутня в них клітковина сприяє процесу травлення. Вона розпушує харчову грудку, чим забезпечує доступ ферментів до компонентів їжі, зменшує інтенсивність процесів бродіння і гниття, покращує діяльність сапрофітної мікрофлори (утворення біфідумбактерій) кишечника та забезпечує синтез вітамінів групи В, вітаміну К, необхідних для активізації кровотворення. До того ж клітковина є надійним кишковим сорбентом, що виводить з організму токсичні сполуки, метаболіти різного походження та солі важких металів. У дієті повинна переважати їжа, багата на солі заліза (пісні сорти м'яса, печінка, зелень, зелена цибуля, горіхи, горох, яйця, квашена капуста й ін.) і достатньо солоня.

Жири тваринного походження цілком виключають, а рослинні - слід вживати в середині або в кінці їди, бо вони пригнічують виділення соляної кислоти і весь процес травлення, унаслідок чого порушується

процес іонізації Fe і всмоктування необхідних для кровотворення компонентів (білків, вітамінів, мікроелементів тощо).

Для посилення анаболічних процесів в організмі призначають гіркоти і лікарські засоби рослинного походження з адаптогенною дією. Таку активність має більшість пряноароматичних харчових рослин, стимуляторів апетиту і травлення, гепатопротекторів. Але найбільшу адаптогенну активність мають лікарські засоби з коренів женьшеню, кореневищ елеутерококу колючого, родіоли рожевої, заманихи високої, плодів лимонника китайського та ін.

Приймати настоянки з вищенаведених рослин починають з дози 10 крапель двічі на день у першу половину дня. Через тиждень одноразову дозу можна збільшити на 5 крапель і поступово довести до 20-25 крапель за прийом. Потім поступово знизити дозу до підтримувальної. Курс лікування може бути до 3-4 тижнів одним лікарським засобом.

У разі регулярного застосування лікарських рослин, що містять інулін, посилюється обмін речовин. Фруктоза, яка міститься та утворюється при застосуванні цього полісахариду, засвоюється без участі гормону інсуліну, істотно посилюючи активність обмінних процесів у тканинах, у томі числі й у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет.

Значна кількість інуліну є у коренях кульбаби лікарської, цикорію дикого, лопуха справжнього, кореневищах оману високого, бульбах топінамбура (земляної груші). На 50% складається з фруктози, що легко засвоюється, і мед, який можна додавати до настоїв або відварів із лікарської рослинної сировини.

Для підсилення обміну речовин, а також для інтенсифікації дезінтоксикаційної терапії застосовують свіжоприготовлені соки з яблук, абрикосів, вишні, чорної смородини, шовковиці, винограду. Ці плоди і ягоди містять не тільки фруктозу, а й значну кількість різноманітних органічних кислот, які активізують функцію органів виділення людини, покращують виведення токсинів та впливають позитивно на імунітет. Особливо показане застосування темних ягід, таких як смородина, виноград, горобина чорноплідна (аронія), шовковиця, оскільки вони мають більш виражену антиоксидантну активність за рахунок умісту антоціанової групи флавоноїдів.

Для усунення авітамінозу, що супроводжує анемії, показане застосування лікарських рослин, що містять у підвищених кількостях різноманітні вітаміни і мікроелементи: плоди шипшини коричневої, обліпихи крушиноподібної, смородини чорної, горобини червоної, горобини чорноплодої, плоди і трава суниць лісових, квітки календули лікарської, трава кропиви дводомної, гречки посівної, недоспілі плоди або бутони софори японської та ін.

Багато фолієвої кислоти (специфічного стимулятора кровотворення) міститься у зелені петрушки, кропу, кіндзи, селери, цибулі

(перо), а також у траві кропиви дводомної, суниці лісової, гречки посівної, листі смородини чорної та ін.

Лікування анемії доцільно продовжувати призначенням до попередньо обґрунтованого лікування фітозасобами збору такого складу:

- листя подорожника великого – 1 частина,
- трава кропиви дводомної – 1 частина,
- корені кульбаби лікарської – 1 частина,
- трава деревію звичайного – 1 частина,
- трава цмину піскового – 1 частина.

Одну столову ложку збору заливають 300 мл води кімнатної температури, настоюють 1 год, потім ставлять на киплячу водяну баню на 15 хв, настоюють за кімнатної температури 45 хв, проціджують, віджимають, додають охолодженої перевареної води до 300 мл. Приймають по 70 мл 4 рази на добу маленькими ковтками за 15 хв до їди не підігріваючи упродовж 3-4 тижнів.

10.4.2. Фітотерапія залізодефіцитної анемії у вагітних

Анемії у вагітних виникають унаслідок підвищеної потреби у Fe та мікроелементах, необхідних для кровотворення. Це обумовлено як активним ростом плода, так і збільшенням розмірів самої вагітної матки, яка перед пологами досягає ваги 6-8 кг та більше. Разом з тим, матка, постійно збільшуючись у розмірах, стискає органи травлення, порушуючи процес травлення їжі. З метою попередження анемії у практично здорових вагітних з ранніх строків вагітності можна використовувати такий полівітамінний збір:

- плоди шипшини коричневої – 1 частина,
- плоди смородини чорної – 1 частина,
- плоди горобини червоної – 1 частина,
- трава суниць лісових – 1 частина.
- квітки нагідок лікарських – 1 частина.

Одну столову ложку збору заливають 200 мл води, витримують на киплячій водяній бані 15 хв, настоюють за кімнатної температури не менше ніж 45 хв, проціджують, віджимають залишок і додають охолодженої перевареної води до 200 мл. Вживають по 100 мл двічі на добу через 1 год після їди упродовж 3-4 тижнів.

Крім збору рекомендується вживати по 50-70 г пророщеної пшениці щодоби, морквяний сік по 70-100 мл уранці (з додаванням жиру для кращого засвоєння жиророзчинних каротиноїдів) протягом 3-4 тижнів.

У разі супутної гастроентерологічної патології, що у вагітних проявляється зниженням секреції шлункового соку, порушенням процесу жовчовиділення та травлення їжі, доцільно вживати за 10-15 хв до їди настій із збору лікарських рослин такого складу:

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

- плоди смородини чорної - 2 частини,
- листки смородини чорної - 2 частини,
- трави суниць лісових - 1 частина,
- квітки нагідок лікарських - 2 частини,
- трава подорожника великого - 1 частина,
- листки м'яти перцевої - 2 частини.

Готувати як попередній збір. Вживати по 50 мл 4 рази на добу за 15 хв до їди невеликими ковтками. Курс лікування - 2-3 тижні.

У разі схильності до закріпів доцільно вживати відвар із збору лікарських рослин такого складу:

- плоди шипшини коричневої - 2 частини,
- плоди горобини червоної - 2 частини,
- трава подорожника великого - 4 частини,
- коріння кульбаби лікарської - 1 частина,
- кореневище айру звичайного - 1 частина,
- кореневище оману високого - 1 частина.

Одну столову ложку збору заливають 300 мл холодної води, ставлять на водяну баню на 30 хв, настоюють за кімнатної температури не менше ніж 10 хв, проціджують, віджимають залишок, додають охолодженої перевареної води до об'єму 300 мл, вживають по 50 мл 4 рази на добу за 15 хв до їди та на ніч перед сном. Курс лікування - 2-3 тижнів.

Також необхідно вживати у великій кількості овочі, багаті на пектини, вітаміни, макро- та мікроелементи - моркву, буряки, капусту, гарбузи вареними, а особливо печеними. Гарним джерелом пектинів та мікроелементів є звичайні яблука.

Для профілактики захворювань органів дихання у вагітних, а також для лікування у них загострень хронічної бронхолегеневої патології, доцільно вживати такий збір лікарських рослин:

- трава подорожника великого - 3 частини,
- кореневище оману високого - 1 частина,
- корені кульбаби лікарської - 1 частина,
- кореневище айру звичайного - 1 частина.

Одну столову ложку збору заливають 300 мл води, ставлять на водяну баню на 30 хв, настоюють за кімнатної температури не менше ніж 10 хв, проціджують, віджимають залишок і доливають охолодженою перевареною водою до 300 мл. Вживають по 40-50 мл у теплому вигляді незалежно від прийому їжі 6-8 разів на добу. Можна використовувати також і для інгаляцій. Курс лікування - 2-3 тижні.

Для покращання видільної функції нирок, профілактики токсикозів другої половини вагітності у разі схильності до підвищення артеріального тиску доцільно вживати таку суміш:

- трава подорожника великого - 2 частини,
- трава астрагалу шерстистоквіткового - 1 частина,

- квітів глоду колючого - 3 частини,
- трава м'яти перцевої - 2 частини,
- трава кропиви собачої - 2 частини,
- насіння льону посівного - 1 частина.

Одну столову ложку збору заливають 300 мл холодної води, ставлять на водяну баню на 15 хв при щільно закритій кришці, настоюють за кімнатної температури 45 хв, проціджують, віджимають залишок, додають охолодженої перевареної води до 300 мл, вживають у теплом вигляді невеликими ковтками по 100 мл за 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Курс лікування - 2-3 тижні.

Таким чином, лікарські засоби рослинного походження можуть бути застосовані в комплексній терапії хворих на ЗДА, а також з метою її профілактики та швидшої реабілітації. Застосовуючи фітозасоби, у кожному окремому випадку необхідно зважати на етіопатогенез захворювання. Фітозбори повинні бути не складними, включати не більше 2-3 лікарських рослин основної дії, одну додаткову, одну коригуючу та одну конституювальну. Призначення фітозасобів у кожному окремому випадку потребує клініко-лабораторного обстеження в динаміці. Лікарські засоби рослинного походження повинні призначатися курсами до 3-4 тиж, упродовж року - до 3 курсів.

10.5. Препарати заліза при лікуванні пацієнтів із залізодефіцитною анемією

Відомості про використання заліза як лікарського засобу відомі з часів Древнього Єгипту та Риму, але справжня ера застосування препаратів Fe для лікування ЗДС настала в 1832 році, коли Pierr Vland встановив ефективність сульфату Fe при хлорозі. Сучасна медицина має в своєму арсеналі багато засобів Fe як для внутрішнього прийому так і для парентерального введення.

Лікування ЗС базується на наступних принципах: відновлення ДЗ в організмі та усунення можливих причин його виникнення. При ДЗ призначення його засобів буде мати терапевтичну дію і ефект проявиться швидше, якщо паралельно (а може і в першу чергу) усунути причину, яка обумовила його нестачу.

Лікування ЗДА починають тільки після верифікації діагнозу та встановлення причини, яка обумовила її виникнення. Комплекс заходів при лікуванні ЗДА повинен включати усунення причин ДЗ та патогенетично обгрунтовану терапію його препаратами.

10.5.1. Оральні форми препаратів для феротерапії

Основою патогенетичної терапії ЗДА є внутрішній прийом лікарських засобів Fe. Препарати для внутрішнього прийому містять солі як

двохвалентного (Fe^{2+}) так і трьохвалентного (Fe^{3+}) заліза. Fe^{2+} має властивості слабкого відновника, а Fe^{3+} - слабкого окислювача. За хімічною будовою препарати Fe умовно можна поділити на дві великі групи: 1) прості, легко іонізуючі солі; ферроцени, або металоорганічні сполуки; хелатні сполуки; 2) складні - полінуклеарні гідроксильні сполуки - комплекси. Препарати простих солей та ферроцени призначені тільки для внутрішнього прийому. Хелатні сполуки та полінуклеарні гідроксильні комплекси Fe використовують як для внутрішнього прийому так і існують форми для внутрішньом'язевого (в/м) та внутрішньовенного (в/в) введення.

При призначенні препаратів Fe для внутрішнього прийому, визначені добової дози слід орієнтуватися не тільки на загальний вміст в них Fe, а обов'язково враховувати вміст двохвалентного Fe, яке переважно засвоюється. При лікуванні ЗДА віддають перевагу високодозним препаратам Fe. Добова доза двохвалентного Fe повинна сягати не менше 2 мг/кг маси тіла у дорослих, що, в середньому, становить на добу 100-300 мг елементарного Fe, а у дітей – дещо більше: до 3-х років 5-8 мг/кг; 4-7 років - 4-6 мг/кг; 8-16 років – 3-5 мг/кг. При лікуванні ЗДА у дітей доцільно розпочинати курс лікування з дози, яка становить $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ від терапевтичної. Означеного дозування дотримуються протягом 1-2 тижнів, потім дозу підвищують до терапевтичної, оцінюючи при цьому переносимість препарату.

Перехід до вільного ринку викликав наплив великої кількості фармацевтичних аналогів препаратів Fe. Іноді засоби містять однакову активну субстанцію, але ідуть під різними назвами, що ускладнює лікарям і їх пацієнтам адекватний вибір.

Підбір препарату, що максимально добре переноситься хворим, здійснюється лікарем емпірично, з урахуванням особливостей перебігу ЗДА, супутніх захворювань і інших чинників.

Після того як відбувся вибір засобу Fe, розраховують кількість Fe, яке є необхідним для щоденного прийому (добова доза). Оскільки у різних препаратах міститься неоднакова кількість Fe та ще і у вигляді різноманітних хімічних сполук, розрахунок лікувальної дози повинен здійснюватися тільки в перерахунку на елементарне залізо. Знаючи вміст елементарного Fe у лікарському засобі та вирахувавши добову терапевтичну дозу Fe для пацієнта, визначають добову кількість препарату для прийому:

$$\text{ДОБОВА КІЛЬКІСТЬ ЗАСОБУ ЗАЛІЗА} = \frac{\text{Терапевтична доза Fe}^{2+}}{\text{Кількість Fe}^{2+} \text{ у препараті}}$$

При лікуванні ЗДА перевагу надають препаратам з високим вмістом Fe та таким, що містять аскорбінову, янтарну, фумарову кислоти,

амінокислоти, мукопротеозу, тощо. Останнім часом широкого впровадження в лікарську практику набули полі мальтозні засоби Fe.

При призначенні препаратів Fe слід обов'язково враховувати індивідуальні та вікові особливості пацієнта, наявність у нього супутніх захворювань, вік, стать, особливості фармакокінетики засобу, особливості його дії та можливі побічні ефекти. Всі препарати простих солей можуть викликати однотипні ускладнення, насамперед, з боку травного тракту. Це пояснюється здатністю солей Fe легко дисоціювати з утворенням вільних іонів Fe. Гігієністи розглядають Fe як малотоксичну хімічну сполуку, якій властива слабопоздразнююча та слабофіброгенна дія, відносять його і його оксиди до III та IV класів небезпеки за гігієнічною класифікацією. Іони заліза, що вивільняються із препаратів, можуть у незначній мірі денатурувати білки мікрворсинок слизової оболонки, що проявляється ознаками запалення та подразнення. Взаємодіючи із сірководнем, який є фізіологічним регулятором перистальтики і міститься в кишечнику, Fe утворює сполуку - сірчисте Fe, яка діє подразнююче на стінку кишки і може обумовити діарею. Надмірне ж зв'язування сірководню Fe і іншими сполуками може обумовити затвердіння (запор). Надлишок токсичних іонів і сполук, які можуть утворюватись при прийомі простих солей Fe, проявляється дискомфортом з боку травного тракту, нудотою, блюванням, діареєю, тощо. Виразність названих явищ тим більша, чим більше залишається невсмоктаного Fe. Це особливо слід враховувати при призначенні засобів Fe пацієнтам із захворюваннями травного тракту та особам похилого віку. Всі препарати Fe можуть давати металевий присмак у роті і фарбувати калові маси у темний колір.

Двохвалентне Fe має прооксидантні властивості і здатне посилювати вільнорадикальні реакції, викликаючи ушкодження мембранних структур, вивільнення і активізацію біологічно активних сполук, лізосомальних ферментів, тощо, і, як наслідок, ушкодження тканин і органів. Для упередження вільнорадикальних реакцій до складу ряду препаратів Fe введено антиоксиданти та стимулятори всмоктування. Добавки, що входять до їх складу, значно зменшують погану переносимість солей Fe, покращують його засвоюваність.

Останнім часом з'явилися препарати, які містять Fe в мікродіалізних гранулах або у складі специфічної матриці, яка забезпечує постійне повільне вивільнення Fe із препарату, забезпечуючи добре всмоктування та засвоєння. Наявність матриці у таких препаратах забезпечує постійність концентрації Fe у плазмі, і одночасно, зменшує кількість ускладнень із боку травного тракту. На противагу прибічникам пролонгованих форм Fe, існує думка, про раціональність застосування простих його солей. Відомо, що всмоктування Fe відбувається у дванадцятипалій і верхніх відділах тонкої кишки, тому і достатня кількість Fe повинна бути доставлена саме сюди, тобто, до місць його найкращого всмоктування та засвоєння. З цієї точки

зору застосування пролонгованих форм Fe є маловиправданим, оскільки більша частина препарату не буде дислокована в місці максимального всмоктування. Недивлячись на недоліки простих солей Fe, вони є самими поширеними засобами. Переносимість тієї чи іншої солі пацієнтом є суцільно індивідуальною.

Самою ранньою ознакою ефективного лікування ЗДА препаратами Fe є початок зростання числа ретикулоцитів на 5-7 день після початку лікування, ретикулоцитоз має бути виразним на 10-14 день терапії. Оцінка виразності ретикулоцитоза повинна здійснюватись із урахуванням ступеня важкості перебігу анемії. В подальшому, ознакою ефективності феротерапії є приріст концентрації Hb за добу, в середньому, на 1 г/л. Тривалість лікування визначається показниками насичення депо Fe (рівень Фн в сироватці), а не тільки нормалізацією показників ПК та ЗС. Так, якщо останні нормалізуються протягом 1-2-х місяців лікування ЗДА (залежно від ступеня її виразності), то насичення депо відбувається на 3-му місяці лікування. На цьому етапі лікування доза препаратів Fe зменшується до 60-80 мг елементарного Fe на добу. Після насичення депо за умови, що усунута причина, яка обумовила появу ЗДА, прийом препаратів регламентують показниками метаболізму Fe (при відсутності зниження показників лікування не продовжується). Якщо причину підвищеної кровоточивості усунути не вдалось, то призначають підтримуючу терапію із розрахунку 20-40 мг елементарного Fe на добу протягом 1 тижня, потім - 3-4 тижні перерва і т.д. Головне на цьому етапі - здійснення постійного контролю за рівнем Hb і Фн, а при необхідності і за іншими параметрами метаболізму Fe.

Препарати із групи фероценів мають обмежене клінічне застосування, оскільки не дивлячись на добру засвоюваність, вони депонуються в жировій тканині. Це є суттєвим їх недоліком.

Хелатні сполуки Fe малотоксичні. Fe, що входить до їх складу у вигляді хелатної сполуки включається в метаболізм. Недоліком цієї групи препаратів є їх короткий період напіввиведення.

10.5.2. Парентеральні форми препаратів для феротерапії

Полінуклеарні гідроксильні комплекси Fe призначають, в основному, парентерально. Парентеральне введення препаратів Fe є показаним лише у випадках неможливого внутрішнього прийому. Було встановлено, що при внутрішньому і внутрішньовенному введенні препаратів Fe, порівняно з внутрішнім їх прийомом, підвищення вмісту Hb не настає скоріше. Крім того, парентеральні препарати мають цілий ряд властивих їм побічних ефектів. До застосування парентеральних препаратів Fe при лікуванні ЗДА слід вдаватися лише тоді, коли неможливо проводити лікування пероральними засобами. на теперішній час до переліку

захворювань та станів, за яких є показаним застосування парентеральних засобів Fe, належать:

I. Анемії внаслідок порушення кровотворення.

1.1. Залізодефіцитна анемія:

Індивідуальна непереносимість оральних форм заліза;
Неефективність оральних засобів заліза;
Стани після резекцій тонкого кишечника;
Виразкова хвороба в стадії загострення;
Післяопераційний період з приводу виразкової кровотечі;
Післяопераційний період з приводу захворювань травного тракту;
Неспецифічний виразковий коліт;
Хронічний гастроентероколіт;
Синдром мальабсорбції;
Стан після цитостатичної і променевої терапії у хворих із новоутвореннями травного тракту, що супроводжувались хронічними крововтратами;
Цитостатична терапія у онкогематологічних хворих;
Психогенна анорексія;
Відмова від оральних засобів у психіатричній практиці.
Диморфна та полідефіцитні анемії:
Стани після резекцій тонкого кишечника;
Виразкова хвороба в стадії загострення;
Хронічний гастроентероколіт;
Злоякісні новоутворення травного тракту;
Після цитостатичної та променевої терапії.
Анемія при хронічній нирковій недостатності у діалітичних хворих.
Анемія при онкологічних захворюваннях:
Травного тракту;
Обширні резекції травного тракту;
Цитостатична та променева терапія.

II. Стани після масивної крововтрати:

2.1. Післяпологова анемія у ослаблених породіль;
2.2. Післяопреційна анемія;
2.3. Анемія після масивних кровотеч із травного тракту;
2.4. Анемія у аутодонорів та регулярних донорів.

III. Анемії із складними патогенетичними механізмами:

3.1. Анемія при застійній серцевій недостатності;
3.2. Анемія при серцево-печінково-нирковій недостатності;
3.3. Анемія старечого віку.

IV. Анемії внаслідок підвищеної потреби в залізі:

4.1. Анемія у вагітних і породіль із захворюваннями травного тракту.

Слід зайвий раз відмітити, що засоби для внутрішньом'язевого введення не можуть використовуватись для внутрішньовенних інфузій. Досить неприємними ускладненнями парентерального призначення препаратів Fe є флебіти, потемніння шкіри в місцях ін'єкцій, алергічні реакції (анафілактичний шок, пропасниця, артралгії, кропивниця тощо), стенокардія, гіпотонія. Передозування внутрішньовенних препаратів Fe може викликати гемосидероз внутрішніх органів.

Застосування внутрішньовенних засобів Fe повинно проводитись у разі чітко доведеного ДЗ в організмі хворого. Критерії верифікації діагнозу ЗДА та встановлення наявності ЛДЗ є відомими. Перед введенням парентерального засобу Fe є обов'язковим обґрунтування його призначення та розрахунок курсової дози для конкретного хворого із занесенням відомостей до медичної документації. Розроблено ряд формул для визначення ступеню ДЗ в організмі хворих та розрахунку курсової дози парентеральних засобів Fe. Спільним у цих розрахунках є врахування маси тіла хворого і різниці між показником концентрації Hb, якого необхідно досягти, і наявним до початку призначення терапії (дефіцит Hb на момент обстеження). Формули першого покоління, що розроблені в 80-90 роки минулого століття і відомі широкому загалу лікарів, не враховують втрат Fe із депо. На теперішній час розроблені принципово нові формули другого покоління, використання яких демонструє, що недоврахування показника рівня Fh у організмі пацієнта занижує рівень ДЗ в організмі на 35-40% і відповідно зменшує курсову дозу внутрішньовенного засобу. Однією із вдалих формул розрахунку загального ДЗ в організмі для парентерального введення на тепер є наступною:

Загальний ДЗ (мг) = маса тіла (кг) · (нормальний віковий і статевий рівень Hb – показник концентрації Hb у хворого) (г/л) · 0,24 + ДЗ в депо за рівнем Fh (мг),

де: 0,24 – коефіцієнт, що визначається як $0,0034 \cdot 0,07 \cdot 1000$ (вміст Fe в Hb – 0,34%; об'єм крові – 7% маси тіла; 1000 – коефіцієнт перерахунку г в мг).

Примітка: При масі тіла до 35 кг необхідною концентрацією Hb вважають 130 г/л, депо Fe повинно становити 15 мг/кг, а понад 35 кг – необхідною концентрацією Fe вважають 150 г/л, депо Fe – 500 мг.

Приклад розрахунку: Маса тіла 70 кг; концентрація гемоглобіну на час розрахунку – 80 г/л; Fe, що включене до Hb – $70 \cdot 0,24 \cdot (150-80)=1200$ мг; депоноване Fe 500 мг; загальний ДЗ =1700 мг. Загальна кількість ампул на курс внутрішньом'язевого введення Ферум Лек становить 1700 мг (загальний ДЗ):100 мг (вміст Fe в одній ампулі) = 17 ампул.

На теперішній час розроблені і мають практичне застосування наступні види парентерального введення засобів Fe: внутрішньом'язева ін'єкція; внутрішньовенна ін'єкція; внутрішньовенна інфузія; одноразова внутрішньовенна інфузія загальної дози Fe.

Упереджене ставлення до внутрішньовенних засобів Fe як таких, що викликають важкі ускладнення, обумовлені, в основному, результатами клінічного застосування декстрану і глюконату Fe. Декстран Fe викликає важкі анафілактичні реакції, а глюконат Fe має високу токсичність і може викликати некроз печінки. Анафілактичні реакції на засоби Fe для парентерального введення спостерігаються у разі попередньої сенсibiliзації. Зафіксовано випадки продукції антитіл до декстрану і не відомі випадки їх синтезу на глюконат і полімальтозний комплекс Fe. Причиною анафілактичних реакцій може бути пряма взаємодія комплексу Fe із рецепторами опасистих клітин. Компонентами гранул цитоплазми тучних клітин, окрім гепарину, гістаміну та серотоніну є протеази-триптаза та хімаза, інші фізіологічно активні речовини, які за умови порушень гомеостазу потенціюють дію гістаміну. Гіпергістамінемія є основним пусковим патофізіологічним моментом у виникненні і розвитку анафілактичних реакцій. Вірогідність виникнення анафілактичних реакцій при застосуванні препаратів Fe на основі цукристих комплексів є низькою і складає 0,0046%.

Призначення парентеральних засобів Fe підвищує комплаєнтність і, в кінцевому результаті - ефективність терапії. Широко призначають внутрішньовенні засоби Fe хворим з хронічною нирковою недостатністю і пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі. У Великій Британії (Бірмінген) відбувся II-й Національний день з вивчення засобів парентерального заліза (2-nd National Intravenous Iron Study Day), на якому були визначені європейські принципи лікування засобами Fe для парентерального введення, обговорювалися принципи лікування нефрологічних хворих у предіалізному періоді, оприлюднені комп'ютерні алгоритми лікування ренальної анемії. Основними причинами розвитку анемії у означених хворих є: підвищені крововтрати (гемодіаліз, взяття крові для досліджень, носові кровотечі, кровотечі із травного тракту, ясен тощо); токсичний вплив факторів ендогенної інтоксикації, насамперед, середньо молекулярних пептидів; зниження продукції ЕПО нирками; порушення поступання і засвоєння Fe (анорексія, еметичний синдром, діарея, взаємодія між препаратами тощо). Анемія у пацієнтів гемодіалітичних центрів реєструється від 10% в переддіалізному періоді, до 48% - після діалізу. До тепер накопичено достатній досвід комбінованого застосування парентеральних засобів Fe і рекомбінатного ЕПО у хворих, що знаходяться на гемодіалізі. Важливим при цьому є усунення так званого функціонального ДЗ у пацієнтів.

Парентеральні засоби Fe широко застосовують для лікування вторинного ДЗ і усунення його функціонального дефіциту при злоякісних новоутвореннях. Механізми розвитку анемії у хворих на онкологічні захворювання є надзвичайно складними і включають: гуморальне пригнічення нормального гемопоезу факторами пухлинного росту, неефективний гемопоез, геморагічний синдром, гемолітичний компонент,

метастазування в кровотворні органи, цитостатичне і променеве пригнічення еритропоезу у лікованих хворих, гемоділюцію, спленомегалію тощо. Показанням до призначення парентеральних засобів Fe у онкологічних хворих, особливо з ураженням травного тракту, є зниження рівня Фн сироватки крові і ЗС понад нижні межі норми.

До недавнього часу після хірургічних втручань, що супроводжувались втратою понад 10% об'єму циркулюючої крові, призначалися гемотрансфузії, які небезпечні для хворого через означені вище причини. На теперішній час проведено достатньо клінічних досліджень, які дозволяють стверджувати, що альтернативою гемотрансфузіям при крововтраті 10-25% об'єму циркулюючої крові є призначення внутрішньовенних засобів Fe у комбінуванні із препаратами рекомбінатного ЕПО. Останнім часом препарати для парентерального введення впроваджуються в практику лікування післяпологової анемії і їх застосування в акушерсько-гінекологічній практиці є виправданим.

Кровотечі із травного тракту у хворих на виразкову хворобу, неспецифічний виразковий коліт тощо можуть призводити до гострої або хронічної постгеморагічної анемії. Остання, у переважній більшості випадків є ЗДА. Призначення оральних форм Fe за таких ситуацій є протипоказаним через подразнюючу дію на слизову і здатність викликати загострення основного процесу. Окрім того, призначення засобів Fe на фоні прийому антацидних та обволікаючих засобів є некоректним. Лікування анемії у означених випадках успішно проводять призначенням парентеральних засобів Fe, а загальну дозу препарату на курс лікування визначають за наведеною вище формулою. За означеної патології застосування парентеральних препаратів Fe має добру перспективу.

У зв'язку із розширенням знань про гемотрансмісивні інфекції і алоїмунізацію при гемотрансфузіях, при планових оперативних втручаннях все ширше впроваджується аутодонорство. Розроблено протоколи аутодонорства, у яких рекомендується застосування внутрішньовенних засобів заліза і рекомбінатного ЕПО. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було продемонстровано, що застосування такого протоколу не збільшує можливостей заготування аутокрові, але сприяє скорішій нормалізації показника концентрації Hb перед оперативним втручанням. Призначення парентеральних препаратів Fe є перспективним у організації аутодонорства.

Думка про те, що парентеральне призначення препаратів Fe є доцільним при планових оперативних втручаннях для скорішого приросту Hb та покращення інших параметрів ПК є дискутабельною. Як правило, залізомісткі засоби для парентерального введення містять тривалентне Fe біологічна доступність якого значно нижча. Fe, що введене внутрішньовенно для включення в подальший метаболізм повинне створити комплекс із білком носієм - Тн. Не рекомендують при парентеральному

призначенні Fe застосовувати його дозу понад 100 мг на добу (саме така кількість викликає повне насичення Тн). Навіть дуже повільне внутрішньовенне введення не забезпечує повного зв'язування Fe, а тому поширюючись в незв'язаному стані з током крові, такий препарат може здійснити токсичні ефекти, на печінку, підшлункову залозу, гонади, тощо. Незв'язане Fe може частково поглинатися клітинами, що відносяться до системи фагоцитуючих макрофагів.

Для визначення орієнтовної дози препаратів Fe запропоновані спеціальні формули, але вони не враховують індивідуальних особливостей хворих, насамперед, показників метаболізму Fe у них. Досить неприємними ускладненнями парентерального призначення препаратів Fe є флебіти, потемніння шкіри в місцях ін'єкцій, післяін'єкційні абсцеси, алергічні реакції (анафілактичний шок, пропасниця, артралгії, кропивниця, тощо), стенокардія, гіпотонія. Передозування парентеральних препаратів Fe може викликати гемосидероз внутрішніх органів, а органами - мішенями для надлишку Fe є печінка, серцевий м'яз, нирки, наднирникові залози, підшлункова залоза, гонади тощо. Таким чином, до парентерального призначення препаратів Fe необхідно звертатись лише у випадках, коли неможливо повноцінно провести пероральну терапію.

Слід пам'ятати, що на добу не вводять понад 100 мг елементарного Fe, оскільки це забезпечує повне насичення Тн. Ускладненнями парентерального призначення Fe є флебіти, потемніння шкіри в місці ін'єкцій, післяін'єкційні абсцеси, алергічні реакції, анафілактичний шок, крапивниця, пропасниця, артралгії, стенокардія, гіпотонія. Передозування препаратів для парентерального введення може спричинити гемосидероз внутрішніх органів і порушення їх функції.

Таким чином, лікування хворих із різними варіантами перебігу ЗДА має свої особливості і потребує врахування багатьох факторів, зокрема, характеру основного і супутніх захворювань, віку хворих, ступеню виразності анемічного синдрому, ДЗ тощо.

При лікуванні ЗДА у новонароджених і дітей, слід призначати препарати, які містять малі і середні дози двохвалентного Fe. У осіб похилого і старечого віку походження ЗДА може мати поліетіологічний характер. Так, причинами розвитку анемії у означених осіб можуть бути аліментарна недостатність, порушення всмоктування, кровотечі на фоні пухлин тощо. У таких випадках перевагу віддають комбінованим препаратам з аскорбіновою кислотою та іншими чинниками, що посилюють всмоктування Fe.

Основними причинами неефективності лікування засобами Fe є помилковий діагноз ЗДА, недостатня доза препарату наявність неуточнених крововтрат, порушення всмоктування в кишечнику, тощо. Порушення всмоктування Fe в кишечнику можна установити застосовуючи оральну пробу Гайльмері - Коха. Хворому, впродовж 2-х діб призначають постільний

режим. Беруть кров для контрольного дослідження Fe в сироватці, після чого хворий приймає одночасно 200 мг будь-якого препарату Fe. Повторні дослідження вмісту Fe в сироватці здійснюють через 2, 4, 6 годин. У здорових людей вміст Fe в сироватці не підвищується, або підвищується незначно. При ЗДА, без порушення всмоктування, уже через 2-4 години рівень Fe в сироватці різко зростає. При анеміях інфекційного та пухлинного походження підвищення його рівня не спостерігають. При порушенні всмоктування Fe його рівень в сироватці також не підвищується. Застосування оральної проби з навантаженням Fe є допоміжним диференційно-діагностичним критерієм ЗДА.

10.5.3. Проти рецидивне лікування залізодефіцитної анемії

З метою запобігання ЗДС у вагітних, постійних донорів, дітей, що народжені матерями, хворими на ЗДА, жінок під час лактації та тих, що потерпають від менорагій, хворих на міому матки, осіб, які мають довгоплинні кровотечі (носові, кишкові, гемороїдальні, із ясен, сечовидільної системи, тощо), хворих, що довгий час приймають протизапальні нестероїдні препарати, особливо у поєднанні з антиагрегантами, осіб з низьким соціально-економічним рівнем повинна проводитись профілактика препаратами Fe. Для цього використовують препарати Fe, які містять малі та середні дози. З профілактичною метою можна застосовувати продукти збагачені Fe та різноманітні залізомісткі харчові добавки, що дозволені до застосування МОЗ України.

10.5.4. Стандарти лікування залізодефіцитної анемії

Наразі надання медичної допомоги має індивідуалізований характер і включає неформальні взаємовідносини лікаря і пацієнта. Медичний процес забезпечує надання медичних послуг їх надавачем - споживачеві, іноді - через постачальника методичної допомоги. Для оцінки якості кожної із ланок медичного процесу застосовують стандарти медичних технологій у діагностиці, лікуванні, профілактиці. До призначення того чи іншого засобу в клінічній практиці мають бути розроблені і затверджені чіткі показання, протипоказання, еталони лікування, а також регламентовані обсяг та характер заходів у разі виникнення реакцій та ускладнень. Уніфікація і стандартизація лікувальних процесів, а також відповідна регламентація клінічного застосування лікарських засобів через систему стандартів є реальною перспективою. Саме тому рівень знань спеціаліста, його компетентність і професіоналізм будуть вирішальними у забезпеченні якості надання медичних послуг. Розробка і впровадження стандартів медичних технологій у лікарській практиці забезпечуватиме об'єктивність оцінки якості надання допомоги населенню. Стандарти медичних технологій

дозволять контролювати якість лікувальних процесів в установах практичної ланки охорони здоров'я шляхом як внутрішнього так і зовнішнього їх контролю. Впровадження стандартів при лікуванні захворювань дозволить використовувати найефективніші за результативністю та економічністю процеси, що в кінцевому результаті буде спрямовано на збереження життя людей та досягнення максимально високого рівня здоров'я населення України.

Наказом МОЗ України №647 від 30.07.2010 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія», серед інших затверджено протокол надання медичної допомоги хворим на ЗДА.

Для лікування ЗДА використовується цілий ряд препаратів, що містять Fe. ВООЗ (2021) пропонує наступні критерії для оцінки клінічної ефективності лікарських засобів Fe: мінімальна кількість побічних ефектів, проста схема застосування, найкраще співвідношення ефективність/ціна, оптимальний вміст Fe (високодозні препарати), бажана наявність факторів, які посилюють всмоктування Fe та стимулюють гемопоез.

На початкових стадія формування ЗДА можна розглядати як моноелементоз, але по мірі прогресування, захворювання, як правило набуває ознак полідефіцитного. В умовах сидеропенії виникають вторинні зміни травного тракту, які призводять до порушення всмоктування та засвоєння інших мікроелементів, зокрема тих, що регулюють процеси гемопоезу, а також вітамінів. Тому цілком доцільно при лікуванні ЗДА середнього, важкого та надважкого перебігу застосовувати комбіновані засоби Fe, які містять мікроелементи та вітаміни.

Патогенетичне усунення ДЗ та корекція ЗДА, є актуальною проблемою для установ практичної ланки охорони здоров'я. В ряд актуальних стає розробка нових, ефективних програм лікування хворих на ЗДА.

Важливою віхою стала розробка і затвердження документа «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія», який затверджено Наказом МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709 та клінічної настанови «Залізодефіцитна анемія, Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2015)», які чітко регламентують питання діагностики і лікування ЗДА.

10.5.5. Трансфузійне забезпечення при лікуванні пацієнтів із залізодефіцитною анемією

Гемотрансфузії не є патогенетично обгрунтованим методом лікування ЗДА. Трансфузії еритроцитарної маси, концентрату еритроцитів, еритроцитарної маси збіденої лейкоцитами та тромбоцитами, відмитих чи

розморожених еритроцитів у комплексному лікуванні ЗДА може застосовуватися лише у разі виникнення станів, що загрожують життю хворого. Означені ситуації, коли може виникнути потреба у гемокомпонентній терапії, можна представити наступним чином:

- 1) надтяжкий перебіг ЗДА – концентрація Hb 50 г/л і менше, що супроводжується глибоким порушенням перебігу метаболічних процесів та розвитком виразної анемічної гіпоксії;
- 2) очікування пологів у вагітних, які хворіють на ЗДА та мають показник концентрації Hb 70-80 г/л і менше;
- 3) необхідність термінового оперативного втручання у хворих на ЗДА, що мають показник концентрації Hb 70-80 г/л і менше;
- 4) посилення частоти нападів стенокардії у хворих на ішемічну хворобу серця, перебіг якої поєднується із ЗДА;
- 5) наявність соматичного захворювання, важкість перебігу якого прогресує через наявність важкої форми ЗДА;
- б) виникнення гострої кровотечі на фоні існуючої ЗДА тощо.

Показання до трансфузійної терапії при ЗДА повинні бути максимально обмежені, чітко обґрунтовані. Застосування гемокомпонентної терапії як методу лікування може супроводжуватись ускладненнями як імунологічної природи так і інфекційної, оскільки біологічна безпека компонентів крові не є гарантованою, а залізо із донорських еритроцитів реутилізується у організмі реципієнта повільно.

Як свідчить практика, широкий загаль лікарів не дуже добре обізнаний із основами імуногематології та принципами організації проведення трансфузійної терапії, тому вважаємо за доцільне висвітлити у даному розділі означені питання.

10.5.5.1. Обов'язки лікаря під час проведення трансфузійної терапії

1. Лікар встановлює показання до переливання того чи іншого трансфузійного засобу, дозування, способу введення, враховуючи можливі посттрансфузійні реакції та методи їх усунення.

2. Забезпечує підбір гемотрансфузійних засобів, сумісних за групою крові (ABO) та резус-фактором Rh₀ (D).

3. Перевіряє правильність документування проведених перед гемотрансфузією досліджень. Лікар повинен зіставити запис визначення групи крові реципієнта за системою ABO (в історії хвороби) та донора (на ємкості з компонентом крові).

4. Перевіряє запис про резус-належність крові в історії хвороби реципієнта і відповідний запис на ємкості з донорським компонентом крові.

Якщо згідно з документальними записами кров реципієнта відповідає крові донора за групою (ABO) та резус-фактором, лікар приступає до контрольних досліджень.

Незалежно від проведених раніше досліджень та записів безпосередньо перед переливанням крові лікар повинен провести такі контрольні визначення:

1. Дослідити групову належність крові хворого, звірити результат із записом в історії хвороби і з позначеннями групи крові на емкості з гемотрансфузійним засобом.

2. Визначити групову належність крові донора (з флакона) і звірити із записом на флаконі. При переливанні компонентів крові з двох і більше емкостей, контролюють групову належність з кожної.

3. Провести пробу на сумісність за групою крові (ABO).

4. Провести пробу на сумісність за резус-фактором.

5. Виконати біологічну пробу на сумісність: внутрішньовенно струминно вводять 10-15 мл компонента крові з інтервалом 3 хв. триразово, контролюючи при цьому загальний стан, показники пульсу, артеріального тиску хворого. При переливанні компонентів крові з двох і більше емкостей, проби на сумісність повинні бути зроблені з кожним зразком трансфузійного середовища та між ними, приймаючи наступний зразок за умовного реципієнта.

Перед переливанням контейнер або флакон із кров'ю чи компонентом витримують після взяття із холодильника при кімнатній температурі упродовж 30-40 хв., а в негайних випадках – в термостаті або водяній бані протягом 10-15 хв. при температурі не вище +37⁰ С.

Після гемотрансфузії лікар особисто заповнює встановлені форми медичної документації із реєстрації трансфузії:

- в історії хвороби документує протокол операції переливання крові, її компонентів та препаратів з зазначенням дати і часу гемотрансфузії, прізвища та ініціалів хворого і донора, результати контрольного визначення групи крові за системою АВО, резус-фактором, виконання проб на сумісність, дані паспорта трансфузійного засобу, вид, метод і спосіб трансфузії, відсутність чи наявність реакції під час переливання. Лікар, який виконував трансфузію, ставить підпис в історії хвороби, в протоколі переливання крові, наклеює паспорт трансфузійного засобу;
- в книзі обліку переливання крові і кровозамінників вносить дані у відповідні графи.

Після гемотрансфузії лікар організує спостереження за хворим:

- дотримання постільного режиму і голоду упродовж 2-х годин після трансфузії;
- вимірювання температури тіла та артеріального тиску кожної години протягом 2-х годин після трансфузії;
- медичний контроль за загальним станом хворого, кількістю і характером сечі в перші 6 годин після трансфузії, виявлення ознак гемолізу (проба Бакстера);

- лабораторний контроль сечі, крові та, за необхідністю, інших показників на наступний день;

у щоденнику лікарського спостереження історії хвороби наступного дня вказується оцінка дії гемотрансфузії на стан хворого і робиться остаточний висновок про характер посттрансфузійних реакцій та ускладнень або їх відсутність.

10.6. Профілактика залізодефіцитної анемії

Первинну профілактику ЗДА проводять у осіб, що мають схильність до розвитку анемії, але які в теперішній час за даними картини крові не мають ЗДА. Це вагітні; жінки в період лактації; дівчатка - підлітки, особливо з рясними місячними, жінки з тривалими та рясними місячними, регулярні донори.

Для первинної профілактики ЗДА застосовують лікарські засоби Fe для перорального вживання. Препарати для парентерального введення застосовувати не рекомендується.

10.6.1. Первинна профілактика залізодефіцитної анемії у вагітних

Всі вагітні жінки з терміном вагітності 8 тижнів повинні охоплюватись диспансерним наглядом лікаря - терапевта та акушер - гінеколога як потенційно можливі пацієнти на ЗДА. В цей час рекомендують вагітних розподіляти на 4 групи.

0 (нульова) група: До нульової групи відносять вагітних з нормальним перебігом вагітності. Цій групі вагітних прийнято призначати профілактичний прийом препаратів Fe 30-40 мг на добу починаючи з 21-30 тижня вагітності протягом 8 тижнів. Саме починаючи з 21-го тижня відбувається інтенсивне використання та накопичення Fe плодом. На наш погляд зручними у застосуванні в цей період є такі препарати: сульфат Fe 1 мг/кг/добу тощо.

I (перша) група: До першої групи відносять вагітних з нормальними аналізами периферичної крові, але із схильністю до розвитку ЗДА. Профілактичне лікування у вагітних цієї групи розпочинають з 12-13 тижня і проводять до 15 тижня, повторюючи курси з 21-го по 25-й тиждень та з 31-32-го тижня по 37-й. Призначають препарати Fe для перорального застосування по 30-40 мг елементарного Fe на добу.

II (друга) група: До другої групи відносять вагітних, у яких анемія виникла виникла під час вагітності. Найчастіше ЗДА розвивається після 20-го тижня вагітності. Таких вагітних ретельно обстежують для виключення кровотеч різного походження. Після чого проводять лікування ЗДА, використовуючи лікувальні, а не профілактичні (!), дози препаратів Fe. Добова доза препарату по елементарному Fe повинна складати 100-200 мг.

III (третья) група: До третьої групи відносять вагітних, вагітність у яких настала вже на фоні існуючої ЗДА. У таких вагітних потрібно обов'язково уточнити генез ЗДА і розпочинати лікування з моменту встановлення факту наявності анемії і вагітності. Проводять повноцінне лікування ЗДА до усунення анемії та насичення депо Fe, після чого здійснюють 2 курси профілактичного лікування по 8 тижнів. Для лікування ЗДА у цієї групи вагітних доцільно перевагу віддавати високодозним препаратам Fe.

10.6.2. Первинна профілактика залізодефіцитної анемії у жінок з рясними та тривалими місячними

Первинна профілактика ЗДА у жінок з рясними та тривалими місячними здійснюється шляхом щомісячного призначення протягом 7-10 днів після місячних 30-40 мг елементарного Fe, або протягом року призначають 2 курси профілактичного лікування тривалістю 6 тижнів з прийомом 30-40 мг Fe щоденно.

10.6.3. Первинна профілактика залізодефіцитної анемії у активних донорів

В останні роки значно зріс інтерес до етичних проблем донорства та безпеки регулярних донацій для донорів. Насамперед, гостро стоїть питання запобігання розвитку ЗДС у відповідь на регулярну втрату функціонального Fe з еритроцитами. Нагадаємо, що під час кроводачі донор віддає 450 мл крові, з якою втрачає 200-250 мг Fe. Саме тому кількість і частота кроводач повинні бути чітко регламентовані показниками базисного рівня Fe в організмі. Рекомендується обов'язково у донорів 1 раз на рік, а при необхідності і частіше, визначати рівень ЗС та вміст Фн в сироватці. При нормальному харчуванні та не порушеній абсорбції Fe чоловік може здавати кров 2-4 рази на рік без загрози розвитку ЗДС. Більша частота кроводач може спонукати ДЗ. Очевидно, що для жінок-донорів є небажаними понад 2 донації на рік, оскільки організм жінки містить менше Fe - 35 мг/кг маси (у чоловіків - 50 мг/кг). Не допускаються до участі у донорстві жінки з рівнем Hb нижче 120 г/л та показником гематокриту менше 0,38 л/л, і чоловіки з показниками відповідно 130 г/л та менше 0,41 л/л. Цей захід запобігає розвиток анемії, але не запобігає зниженню рівня Fe в організмі. Саме тому кількість донацій для всіх донорів повинна бути чітко регламентованою (для чоловіків не більше 4, а для жінок - 2), обов'язково із 3-4 місячними інтервалами між донаціями. Всім жінкам - донорам у період до менопаузи слід призначати препарати Fe впродовж 4-6 тижнів після кожної донації у профілактичних дозах (30-40 мг/добу). Як свідчить зарубіжний досвід, короткочасний профілактичний прийом Fe (4-6 тижні) значно зменшує

частоту недопущення до участі у донорстві жінок і збільшує популяцію донорів на 5-10 %. Рекомендується поєднувати засоби Fe із препаратами, які мають антиоксидантну дію, полівітамінами та мікроелементами.

10.6.4. Вторинна профілактика залізодефіцитної анемії

Вторинну профілактику ЗДА проводять у пацієнтів, які раніше хворіли на ЗДА та вилікувались від неї, але в даний час є загроза рецидиву. Таким хворим після проведеного повноцінного лікування ЗДА рекомендують профілактичні курси пероральної феротерапії тривалістю 4-6 тижнів два рази на рік або щомісячно (у жінок) протягом 7-10 днів після менструації прийом 30-50 мг елементарного Fe щоденно.

Усі хворі, які мають ризик виникнення чи рецидиву ЗДА, повинні знаходитись під диспансерним спостереженням у терапевта за місцем проживання. Обов'язковими обстеженнями для них є загальний аналіз крові та дослідження СЗ (у разі необхідності – інших параметрів метаболізму Fe в організмі в т.ч. рівня Фн) двічі на рік. Лікар-терапевт призначає профілактичне лікування ЗДА, здійснює контроль за його проведенням та здійснює комплекс заходів, що запобігають рецидиву чи появі ЗДА: роз'яснює принципи раціонального та лікувального харчування, проводить профілактику захворювань, які можуть обумовити рецидив, призначає консультації гастроентеролога, хірурга, проктолога, уролога, гінеколога тощо, у разі необхідності призначає спеціальні лабораторні та інструментальні обстеження.

10.7. Побічні реакції та отруєння препаратами заліза

Тема безпеки застосування лікарських засобів завжди знаходилась в сфері публічних і медичних інтересів суспільства, оскільки торкається самого широкого кола питань, що пов'язані із здоров'ям населення, якості життя кожної людини. На початку 80-х років ХХ століття ВООЗ сформулювала основні вимоги до сучасних лікарських засобів – ефективність, безпечність, доступність, прийнятність для пацієнта. Ефективність і безпечність лікарських засобів мають першочергове значення при їх виборі для лікування відповідних захворювань. При цьому існує правило – в першу чергу призначають препарат із найменшою кількістю побічних реакцій.

Основою практичної реалізації викладеного вище є дотримання оцінки користь/ризик, яке є головним критерієм при проведенні раціональної фармакотерапії стосовно принципів доказової медицини. Під поняттям «користь/ризик» розуміють користь від застосування лікарських засобів, яка може визначатися ступінню зменшення важкості захворювання.

Користь від застосування лікарських засобів визначають за ступенемвиліковування (одужання), покращення загального стану пацієнта і зменшення вираженості симптомів захворювання, з приводу якого застосовували лікарських засобів, інтенсивністю реакції відповіді організму на введення лікарських засобів та тривалістю дії.

Група ризику хворих, пов'язаних із розвитком побічних реакцій лікарських засобів згідно міжнародних підходів (ВООЗ, Директиви ЄС) складають діти раннього віку (особливо недоношені і новонароджені, особ похилого і старечого віку, вагітні, пацієнти з ураженням органів, що здійснюють біотрансформування і екскрецію лікарських засобів або їх активних метаболітів, пацієнти із тяжким анамнезом, пацієнти, які отримують тривалий курс фармакотерапії, а також ті, що отримують понад чотири лікарських засобів (при цьому фармакодинамічні і фармакокінетичні процеси стають непередбачуваними).

Побічні реакції поділяють на: тяжкі – вони становлять загрозу життю пацієнта, призводять до до зниження працездатності, потребують подовження термінів госпіталізації. Викликають розвиток пухлин, уроджені аномалії, приводять до летальних наслідків; легкі – будь які побічні реакції, які не входять до групи тяжких; очікувані – побічні реакції, характер і тяжкість яких підтверджується наявною про них інформацією, наприклад, в інструкції-вкладишу для медичного застосування препарату; неочікувані – побічні реакції, характер і тяжкість проявів яких не узгоджується із наявною про них інформацією.

Ступінь важкості побічних реакцій лікарських засобів прийнято поділяти на: легкий, наприклад, свербіж, кропив'янка, які проходять через три дні після призначення антигістамінних лікарських засобів; середній – наприклад, набряк Квінке, екзематозний дерматит, багатоморфна еритема, підвищення температури тіла до 39 С, полі- чи моно артрит, токсикоз-алергійний міокардит – симптоми зникають через 4-5 днів, але потребується призначення антигістамінних препаратів та/або глюкокортикоїдів в середніх дозах – 20-40 мг; важкий – наприклад, анафілактичний шок, ексfolіативний дерматит, синдром Лайєла, приєднання ураження внутрішніх органів, зокрема, міокардиту з порушенням серцевого ритму, нефротичного синдрому тощо – всі симптоми зникають через 7-10 днів після призначення антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів, адреноміметичних і інших засобів.

Наразі загально прийнятою класифікацією побічних реакцій лікарських засобів є класифікація O.L. Wade, L. Beely (1976), а также M.D. Rawlings, J.M. Thomson (1977) в модифікації R.J. Royer (1997), прийнята ВООЗ і рекомендована для застосування в роботі національних і регіональних центрів з вивчення побічних реакцій лікарських засобів різних країн в тому числі і в Україні:

Тип А (залежать від дози).

Тип В (не залежать від дози).

Тип С (виникають при тривалому застосуванні, синдром відміни).

Тип D (віддалені ефекти, тератогенність).

В теперішній час наведена класифікація є найбільш зручним варіантом, що об'єднує різні за своєю суттю побічні реакції, ускладнення фармакотерапії, цілий блок проблем медикаментозної токсикології, вона є оптимальною для аналізу ситуацій пов'язаних із різноманітними характеристиками і проявами побічної дії лікарських засобів, особливо для держав, де систему за безпечністю лікарських засобів створено недавно, зокрема, для України.

Побічні реакції, що залежать від дози (тип А), обумовлені фармакологічними властивостями або токсичністю самого препарату або його метаболітів є передбачуваними на підставі знань про його фармакологічні властивості, виникають часто, для них властива невелика летальність. На долю реакцій даного типу припадає близько 75% від всіх побічних реакцій. Вони можуть виникати при застосуванні лікарських засобів у звичайних рекомендованих дозах, бувають обумовлені наступними причинами: надлишковий терапевтичний ефект (наприклад, застосування пероральних гіпоглікемічних лікарських засобів може викликати розвиток гіпоглікемії); фармакологічні – залежать від фармакологічних властивостей (наприклад, бета-адреноблокатори, навіть селективні, можуть одночасно із гіпотензивним ефектом спричинюють бронхоспазм; токсичні – характерні для препаратів з низькою широтою терапевтичної дії, наприклад, серцеві глікозиди, цитостатики; вторинні – обумовлені післядією лікарських засобів, наприклад, антибіотики можуть пригнічувати нормальну мікрофлору кишечника.

Побічні реакції, що не залежать від дози (тип В), обумовлені фармакологічними ефектами, які провокують реакції імуноалергійної природи (крапивянка, ангіоневротичний набряк, набряк Квінке, анафілактичний шок, синдром Стивенса-Джонсона), а також деякі генетично детерміновані (дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, метгемоглобінредуктази). Вони виникають рідко, не зв'язані із дозою лікарських засобів, часто серйозні за наслідками, їх важко передбачити, характеризуються високою летальністю, їх питома вага складає близько 25% від числа зареєстрованих, зустрічаються у відповідь на дуже низькі дози.

Побічні реакції, що залежать тривалості терапії (тип С), обумовлені тривалим застосуванням лікарських засобів. Такі виникають, за звичай, після тривалої терапії і/або високої дози препарату, нерідко розцінюються як серйозні і часто незвичні до моменту їх виявлення, так як не завжди чітко визначається часовий інтервал між початком лікування і розвитком побічної дії (синдром відміни, медикаментозна залежність, кумулятивні ефекти і ефекти пригнічення синтезу гормонів, толерантність); появляються внаслідок ослаблення адаптивних змін організму внаслідок тривалого

прийому та дії лікарських засобів. Дані реакції типу С проявляються у вигляді толерантності (нітрати, центральні альфа-адреноміметики), синдрому відміни (глюкокортикоїди, бета-адреноблокатори), медикаментозної залежності (деякі психотропні препарати, наркотичні анальгетики), акумуляційного ефекту (серцеві глікозиди, інгібітори моноамінооксидази), ефекту пригнічення синтезу гормонів (глюкокортикоїди).

Побічні реакції із віддаленим ефектом (тип D) відносять канцерогенні, мутагенні, тератогенні ефекти, дефекти репродуктивної системи і інші, що можуть виникати через місяці і роки після лікування.

Джерелами інформації про побічні реакції є спонтанні повідомлення лікарів, провізорів, які потрапляють у відповідні національні (в Україні – відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України або міжнародні організації (Центр міжнародного моніторингу побічних реакцій лікарських засобів ВООЗ, м. Упсалла (Швеція)). Метод спонтанних повідомлень є основним в роботі національних служб контролю у всіх країнах світу. Оцінка і аналіз отриманої інформації дають можливість виявити причинно-наслідкові взаємозв'язки між введенням лікарських засобів і розвитком ускладнень.

Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків між введенням лікарських засобів і їх побічної дії лікарю можуть допомогти перераховані нижче положення. Якщо між введенням лікарських засобів і виникненням побічної дії існує часова залежність, то це вказує на існуючий взаємозв'язок. Прояви побічних реакцій іноді залежать від дози лікарських засобів. У випадках, коли зменшення дози лікарських засобів призводить до зникнення побічної реакції, то останню слід вважати дозозалежною. На зв'язок між побічною реакцією і призначенням лікарських засобів може вказувати зникнення або зменшення її проявів при відміні лікарських засобів, а також виникнення аналогічної або сильнішої побічної реакції при повторному призначенні. Підтвердження взаємозв'язку між реакцією і застосуванням лікарських засобів можуть бути дані спостережень інших лікарів про подібні реакції при призначенні одного і того лікарського засобу. Окремі фармакологічні групи лікарських засобів можуть викликати так звані специфічні фармакологічні побічні реакції, обумовлені механізмом їх дії, що також вказують на взаємозв'язок між ускладненням і застосуванням препарату. При лікуванні основних захворювань у пацієнтів із груп ризику (діти, особи похилого і старечого віку, пацієнтів із чисельною супутньою патологією, вагітні, породіллі) може викликати розвиток характерних побічних реакцій.

Установити причинно-наслідкові зв'язки можна встановити за допомогою різних методів. Одним із них є якісний метод, який запропоновано Центром міжнародного моніторингу побічних реакцій лікарських засобів ВООЗ, м. Упсалла (Швеція). Згідно даного методу

причинно-наслідковий зв'язок може бути класифікована як достовірна, вірогідна, можлива, сумнівна, умовна, така, що не підлягає класифікації.

Як відомо із міжнародної практики, більшість побічних реакцій при призначенні лікарських засобів пов'язані із медичними помилками, до яких належать: неправильна верифікація діагнозу, що супроводжується необґрунтованими призначеннями ЛЗ; невиконання необхідного діагностичного обстеження; неправильна інтерпретація результатів досліджень; нехтування заходами після отримання результатів, які мають відхилення від норми; застосування несправного медичного устаткування; ускладнення при переливанні компонентів і препаратів крові; невиконання медичних призначень.

За даними епідеміологічних досліджень найчастішою із лікарських помилок є невірний вибір препарату або його неправильне призначення. У 56% випадків такі помилки зв'язують з призначенням дози без врахування індивідуальних особливостей пацієнта, 34% - з неадекватною тривалістю терапії, 10% із помилками середнього медичного персоналу і фармацевтичних працівників лікарняної аптеки. При цьому помилки, зв'язані із неправильним призначенням дози препарату є потенційно зворотніми при умові своєчасного застосування терапевтичного медикаментозного моніторингу і принципів фармакокінетичної оптимізації терапії.

Установлено, що найчастішими причинами виникнення ПР при призначенні лікарських засобів є наступні лікарські помилки: ігнорування даних анамнезу, положень, що викладені в інструкції для медичного застосування препарату; недостатня інформованість відносно торгових назв генеричних препаратів, що містять одну і ту діючу субстанцію; недостатнє знання механізмів виникнення медикаментозної алергії, зокрема, перехресної; недостатнє знання клініко-фармакологічної характеристики; недостатнє знання механізмів і особливостей клінічних проявів наслідків взаємодії препаратів при їх одночасному введенні.

Не дивлячись на те, що відсоток в структурі побічних реакцій не перевищує 0,3%, звертають на себе увагу помилки, зв'язані із призначенням лікарських засобів – 78,9%. Останнє обумовлено в першу чергу відсутністю уваги до анамнезу хворих, і тільки у 21,1% випадків побічні реакції є наслідком необізнаності пацієнтів.

При тривалому застосуванні надлишкової кількості Fe виникає гемосидероз. Потрапляння в організм великих доз, що перевищують ємність зв'язування його з Тн, призводить до збільшення в крові рівня вільного Fe, яке являється капілярною отрутою.

Гостре отруєння препаратами Fe зустрічається переважно у віці до двох років. Найтоксичнішими є препарати сульфату. Смертельна доза 200-250 мг/кг, але у дітей перших років життя важке отруєння із летальними

наслідками може виникати в результаті прийому 1-2 г препарату. Важка інтоксикація у дітей в 50% випадків закінчується летально.

Оснoву патогенезу отруєння складає геморагічний некроз слизової оболонки травного тракту, метаболічний ацидоз, ураження печінки, порушення процесів згортання крові, судинний колапс.

Потрапляючи в шлунок і кишечник, токсичні дози Fe спричинюють пряму ушкоджуючу дію на слизову оболонку, викликаючи дифузний некроз і крововиливи. В результаті чого виникає важкий гастроентерит. В сироватці крові підвищується концентрація заліза, що не зв'язане з трансферинoм. Дуже швидко виникає і прогресує гальмування ферментних систем циклу Кребса, в результаті чого накопичуються молочна і лимонна кислоти, розвивається метаболічний ацидоз. Гепатоцити наповнюються неорганічним Fe, що призводить до їх ушкодження, а в подальшому порушенню синтезу білків і виникає гіпопротромбінемія, що призводить до порушення зсідання крові.

Симптомом, що найраніше виникає при розвитку інтоксикації, з'являється вже через 15-30 хв після потраплення надмірних кількостей препарату заліза. Виникає металевий присмак у ротовій порожнині, відчуття печії в язиці, нудота, біль в животі, блювота коричневого кольору із домішкою крові. Деяко пізніше з'являється кровавий пронос, дьогтеподібний стілець. Часто блювання і пронос призводять до зневоднювання. Артеріальний тиск падає, реєструється частий слабкий пульс, з'являється ціаноз. Отруєна людина не реагує на оточуючих, свідомість затемнена.

При парентеральному отруєнні виникає відчуття жару, гіперемія шкіри в ділянці голови і шиї, тахікардія, різке зниження артеріального тиску. Розвивається токсичний гепатит, що супроводжується жовтяницею, ниркова недостатність.

Близько 20% дітей, що отримали високі дози Fe, гинуть впродовж 4-6 годин в стані глибокої коми. При секційному дослідженні виявляють набряк легень, крововиливи в чисельні органи, геморагічнонекротичний гастроентерит, жирову дистрофію і масивний некроз в печінці, дегенеративні зміни в нирках, лімфатичних вузлах, лабораторні дослідження крові свідчать про підвищення рівня прямого білірубину, метаболічного ацидозу. В калових масах виявляють свіжу або приховану кров.

При своєчасно розпочатому лікуванні стан отруєного може покращуватися аж до повного одужання. Однак, при важкій інтоксикації іноді на фоні тимчасового благополуччя через 8-24 год неочікувано може наставати різке погіршення, відновлюється блювання, пронос, прогресуючий колапс, підвищена кровоточивість, набряк легень, судоми, кома.

Лікування гострого отруєння препаратами Fe слід розпочинати з промивання шлунка 2% розчином соди, дотримуючись звичайних запобіжних заходів. Через зонд вводять активоване вугілля, ентеросгель,

призначають сольові послаблюючі препарати. Доцільно через зонд ввести молоко, яєчний білок для зв'язування Fe. При випадках, що загрожують життю, до процедури промивання шлунку проводять протишокову терапію. При наявності больового синдрому в животі перед промиванням призначають внутрішньомязево 1-2% розчини промедолу або внутрішньо 0,25-5% розчин новокаїну.

Для інактивації препарату Fe застосовують дефероксамін (десферал). Прийнятий внутрішньо або введений в клізмі, означений препарат міцно зв'язує Fe, що не всмокталося в травному тракті. Призначають 5-10 г сухої речовини препарату, який розводять у звичайній питній воді. при внутрішньовенному введенні крапельно призначають препарат в разовій дозі 15 мг/кг (добова доза 80 мг/кг).

При відсутності дефероксаміну можна застосовувати в якості антидоту препарат тетацин-кальцію. Внутрішньо його призначають по 0,5 г 4 рази на добу, для внутрішньом'язевого введення готують 10% розчин на воді для ін'єкцій, а при внутрішньовенному введенні крапельно призначають препарат в разовій дозі 15-25 мг/кг (добова доза 30-75 мг/кг).

У випадках колапсу и для боротьби із зневоднюванням призначають препарати плазми крові, плазмозаміщуючих розчинів із одночасним залужуванням крові 4% розчином натрію гідрокарбонату.

Одночасно проводять симптоматичне лікування, оксигенотерапію, у важких випадках – рекомендують проводити гемодіаліз чи замінне переливання крові.

10.8. Диспансеризація

Диспансеризація. хворих на ЗДА здійснюється гематологом або дільничим терапевтом. Хворі оглядаються терапевтом 4-6 разів на рік, а також 1 раз гастроентерологом, гінекологом (жінки), проктологом. Загальний аналіз крові контролюється 4-6 разів щорічно, а дослідження заліза в сироватці крові та рівня Фн – 2 рази на рік, інші біохімічні показники - 1 раз протягом року. Щорічно призначається фіброгастроскопія, а у разі необхідності - і інші інструментальні методи дослідження. Диспансерне спостереження здійснюють протягом 5 років. У подальшому у разі відновлення депо Fe в організмі та відсутності рецидивів хворого знімають з диспансерного обліку.

Розділ 11. ДОНОРСТВО КРОВІ ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Донорство – добровільний акт допомоги хворому, що полягає у наданні своєї крові, її компонентів, інших клітин, тканин, органів для лікувальних цілей. Процедуру заготівлі крові або її компонентів від донора називають донацією. Стандартна донація становить $450 \pm 10,5$ мл крові без урахування антикоагулянту. Під час однієї донації може бути взято не більше 13% розрахункового об'єму крові. Кожна донація крові призводить до певних змін в організмі донора, частина з яких має компенсаторно-приспосувальне значення, а може перебігати як патологічні стани і навіть загрожувати життю донора.

Дослідженнями встановлено, що донації крові супроводжуються падінням показників концентрації Hb і кількості еритроцитів, причому пропорційно до кількості вилученої крові. При вилученні середніх доз крові показник концентрації Hb знижується впродовж 5 днів на 2–10% від початкового і відновлюється впродовж місяця, а кількість еритроцитів із перших годин і протягом 5 наступних днів на $3\text{--}5 \times 10^5/\text{л}$. Повне відновлення показників крові відбувається на 15–30 день після донації. При вилученні великих доз крові (до 1000 мл) показник кількості еритроцитів повертається на до початкового рівня не раніше 2,5–3 міс.

Кількість ретикулоцитів істотно збільшується з третього дня після ексфузії, максимально зростаючи на 10–15 день і нормалізується на 27–30 день. У регулярних донорів після постійних донацій спостерігають постійний ретикулоцитоз (до 10–20% від початкового рівня), який обумовлений подразненням КМ повторними втратами крові.

Повернення до нормальних значень кількості лейкоцитів відбувається у два етапи: спочатку зменшується кількість лейкоцитів і збільшується лімфоцитів, потім – зростає кількість лейкоцитів із збільшенням кількості сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів. Кількість тромбоцитів, вміст протромбіну, фібриногену, індекс ретракції згустку крові, показник рекальцифікації плазми нормалізуються протягом 6–9 днів.

Реакція на донацію включає гіпоальбумінемію, підвищення концентрації глюкози, калію, зміни азотистого обміну між кров'ю і тканинами. Мобілізується тканинний білок, збільшується кількість амінного азоту в формених елементах крові. Нормалізація порушень обміну настає упродовж 7–10 днів.

При кровопусканнях спостерігають гідремію (до 15% від початкових значень), що відбувається за рахунок притоку тканинної рідини в циркуляторне русло. Має місце постгеморагічний лейкоцитоз за рахунок нейтрофіліозу і перерозподілу поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів.

Встановлено вплив гемоексфузій на еритроїдний паросток: на другу добу після взяття 250–400 мл крові спостерігається пригнічення, а до 30 доби відновлення його функції, при цьому зміни інших паростків менш виразні. Порівняння даних КМ кровотворення із змінами ПК в динаміці свідчать про перебудову роботи КМ і зміну всіх фаз кровотворення – проліферації, дозрівання і виходу зрілих елементів в ПК, а також розвитку компенсаторних механізмів у КМ.

Виявлено, що безпосередньо після кровопускання розвиваються процеси аутолізу, про інтенсивність яких свідчать зміни білків і деякі інші біохімічні зрушення: показник загальної кількості білків крові після кровопускань зменшується незалежно від кількості кроводач і за рахунок глобулінових фракцій; через добу після гемоексфузії показник загальної кількості білків крові зменшується на 0,4%, а на 7–8 добу повертається до початкових значень. Упродовж перших 3 годин після кроводачі відбувається швидке настання гіперглікемії, при цьому рівень глюкози в крові зростає на 25% відносно початкових значень і нормалізується впродовж 5–10 діб. Гіперглікемія спостерігається у всіх донорів незалежно від донорського стажу, при цьому у регулярних донорів не виявляється порушення тесту толерантності до глюкози.

У найближчі години після донації крові спостерігається неістотне підвищення рівня калію у плазмі крові, при цьому змін вмісту кальцію, натрію, магнію не виявляли.

Встановлено, що швидкість і повноцінність відновлення до норми показників крові залежать від багатьох причин: мають значення доза вилученої крові, вік, стать, конституція донора, умови побуту і харчування.

Повне відновлення показників після ексфузії 200–300 мл відбувається у терміни від 7–14 діб до 25–30 діб. При ексфузії 500 мл крові повне відновлення показників спостерігається через 30–50 діб, а масивні (до 1000 мл) кровопускання мають істотні наслідки для донорів. Встановлено зв'язок між дозою кровопускання і швидкістю її регенерації, та збільшення побічних ефектів із зростанням обсягів донації.

Виявлено подразнюючий ефект повторних гемоексфузій на мієлоїдний паросток кровотворення, який супроводжується зростанням вмісту гемоглобіну, в середньому, на 7% в результаті регулярних кровопускань впродовж 10–12 міс. Встановлено залежність регенераторних властивостей червоної крові від початкових показників перед донацією.

Багато дослідників надають великого значення впливу статі, віку, донорського стажу на показники регенерації ПК. Проте дотепер у цьому питанні немає одностайної думки. Відповідно до статистичних даних, жінки краще, ніж чоловіки, переносять процедуру гемоексфузії. Переважна більшість авторів вважають оптимальним віком для донорства 20–40 років. Вплив донорського стажу проявляється більш швидкою, ніж у первинних донорів, регенерацією ПК у регулярних донорів.

Реакція на гемоксфузію з боку нервової система виявляється у вигляді легкого збудження, як соматична, так і вегетативної ланки, яке більш вираженого у первинних донорів і при великих обсягах кровопускання. Суб'єктивно це супроводжується появою веселого піднесеного настрою, підвищення апетиту, легкістю прийняття рішень, надмірною рухливістю тощо.

Кожна донація супроводжується істотними втратами (близько 270 мг) заліза з функціонального пулу організму донора. Кадрові донори мають високу частоту ЛДЗ, як серед жінок, так і чоловіків. Лозунг радянських часів про те, що здавати кров не тільки не шкідливо, а навіть корисно, очевидно, базувався на аналізі таких показників як показник концентрації Hb, еритроцитометричні індекси, однак, вони патофізіологічно змінюються лише на стадії явного ДЗ. Сучасними ферокінетичними дослідженнями доведено, що за одну повну донацію крові (420–450 мл), донор втрачає з функціонального пулу Fe близько 250–270 мг. Зазначене стосується і аферезних методів заготівлі еритроцитів. Переважна більшість протоколів заготівлі аферезних еритроцитів завбачує заготівлю однієї (від 180 до 200 мл) або двох доз еритроцитів, залежно від потреб реципієнта. Незавжно підрахувати, що з урахуванням того, що 1 мл еритроцитів містить 1 мг заліза, втрати останнього при аферезних методах заготівлі еритроцитів будуть аналогічні до втрат при донаціях цільної крові або навіть їх перевищувати. Можна стверджувати, що при регулярній участі у донорстві, донор крові втрачає від 500 до 1000 мг Fe щорічно. З огляду на фізіологічні особливості жіночого організму, жінки-донори крові є більш уразливими щодо формування у них ЗДС.

По мірі накопичення даних про поширеність ЗДС, поглибилось розуміння негативного впливу цього порушення на організм. На сьогодні вивчені деякі аспекти метаболізму Fe в організмі, зміни в органах при нестачі Fe в раціонах харчування, розроблені методи лабораторної діагностики анемії та визначення рівня Fe в організмі, деталізовані клінічні прояви його нестачі та фрагментарно висвітлено шляхи корекції порушень обміну як самого Fe, так і тих чинників, що його супроводжують. На сьогодні гостро стоїть питання щодо запобігання розвитку ЗДС – ЛДЗ та ЗДА у відповідь на регулярну втрату функціонального Fe з еритроцитами у активних донорів. Кількість і частота донацій повинні бути чітко регламентовані показниками базисного рівня Fe в організмі. В останні роки значно зріс інтерес до етичних проблем донорства та безпеки регулярних донацій для донорів.

Донація до 300 мл не впливає на працездатність, проте у осіб, які здали 400–500 мл крові, спостерігали м'язову слабкість, збільшення відсотку помилок при вирішенні задач. Небезпечні професії або вподобання звичайно передбачають інтервал не менше 12 год. між донацією та поверненням до трудової діяльності або інших видів фізичної активності. Приклади таких

небезпечних професій або видів фізичної активності включають працю пілота, водія автобуса або потяга, роботу на підйомному крані, сходження по драбинах чи будівельних лісах, польоти на планері, сходження на гору та пірнання у воду тощо.

Наразі не існує загальноприйнятої міжнародної класифікації і визначення ускладнень донації. Легкі реакції при донації є доволі поширеним явищем і, у переважній більшості випадків не причиняють шкоди здоров'ю. До таких реакцій належить гіпервентиляція внаслідок хвилювання, що може призвести до зменшення рівня вуглекислоти і виникнення гіпервентиляційної тетанії або непритомність чи вазовагальний синдром, що супроводжуються спазмом периферичних судин, зниженням артеріального тиску.

За даними Гольдинберга Б.М. (2003), на початку ексфузії крові у 99,5% донорів спостерігають тахікардію, яка у 31,5% перевищує 100 ударів за хвилину. На висоті ексфузії тахікардія зберігалась в 24,5% донорів. У той же час у 8% донорів спостерігали гіпотонію, причому виражену – у 0,5% випадків. У 2% донорів відмічали втрату свідомості.

У патогенезі втрати свідомості провідною ланкою є раптове зменшення мозкового кровотоку до рівня, за якого механізми ауторегуляції не спроможні компенсувати недостатнє забезпечення кров'ю мозку киснем і глюкозою. В останні роки для позначення втрати свідомості перевага надається терміну «синкопальний стан», як такому, що дає більш широке розуміння патогенетичних механізмів виникнення цих станів, а не тільки ішемічно-гіпоксичне походження.

Основними причинами виникнення нейрогенних реакції вважають: емоційний стрес, емоційну напругу, больовий фактор, недотримання медичної деонтології, втому, ортостатію і незручні положення тіла під час кровоздавання, задушливе приміщення тощо.

За даними Caffrey E.A. (2004), починаючи з 2002 року у Великій Британії розпочали створювати національну систему звітів про побічні ефекти у донорів (Donor Adverse Events Reporting, DAER). Було розроблено точні критерії визначення ступеню вегето-судинних реакцій і крововиливів. Автори розробки створили детальні навчальні матеріали, кожному ускладненню привласнили певний код. Упродовж 7 міс. було проведено одnodенні заняття з понад трьома тис. співробітників, які працювали у 98 виїзних бригадах, 11 центрах крові. DAER було запроваджено починаючи з січня 2004 року. У разі виникнення, побічні ефекти оцінюються медичним працівником під час донорської сесії і реєстратор до даних про донора робить відповідний комп'ютерний запис із внесенням відповідного коду. Підсумки донорської сесії аналізуються лікарем і вносяться в комп'ютерну базу даних центра крові. Щомісячно формується звіт. Цікаво, що за перші 9 міс. роботи DAER в Англії і Північному Уельсі було зроблено 1,86 млн. донацій. Аналіз показав, що у 25175 донорів (1:75) спостерігали вегето-

судинні реакції. У 14% із них було відмічено непритомний стан. У жінок вегето-судинні реакції спостерігали частіше (71%), ніж у чоловіків (29%). За віковою структурою вегето-судинні реакції частіше спостерігали у осіб 21–30 років (30%), рідше у донорів 17–20 років (21%), причому донори віком 17–30 років становили 25% всього донорського контингенту.

Віддалені реакції спостерігали у 831 донора (1:2250), зокрема, у 52% із них – у вигляді втрати свідомості. Ушкодження нервових стовбурів, яке не пов'язували із утворення гематоми, спостерігали у 109 донорів (1:17000). Пункцію артерії діагностували у 46 донорів (1:40000). Крововиливи у вигляді гематом спостерігали з частотою 1:1300 донорів. Аналіз отриманих даних дав змогу розробити стратегію мінімізації побічних ефектів.

При порівнянні частоти гематом у донорів Центрів крові Сингапуру і Великої Британії, за даними Каур А. (2004), встановлено, що чинниками, які збільшують вірогідність виникнення гематом у донорів є: напруженість донора, шумна і тісна обстановка при донації, недостатнє освітлення, низька температура в донорській залі, а також недостатній досвід ексфузіоніста.

Усталеною є думка про те, що слід дозволяти участь у донації особам із гіпертонічною хворобою при нормальному тиску на фоні гіпотензивної терапії. Однак, за даними Paesano L. (2004), на фоні прийому бета-блокаторів можливим є виникнення побічних ефектів. Автор наводить опис двох випадків падіння тиску через півгодини після донації до 80/45 мм.рт.ст. і 60/30 мм.рт.ст. Більш серйозні реакції збоку серцево-судинної системи спостерігаються рідко, але цим не треба нехтувати і медперсонал донорського відділу повинен бути готовим до надання допомоги у разі виникнення колапсу або тяжкої серцево-судинної недостатності, імовірність настання якої становить 2 летальні випадки під час донацій на 100 млн. кроводач.

**Розділ 12. ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ, АНЕМІЯ ТА РИЗИК
ВИНИКНЕННЯ ПОРУШЕНЬ КРОВООБІГУ**

Клінічні дослідження, що присвячені взаємозв'язку ДЗ, анемічного синдрому та ризику виникнення порушень кровообігу, дозволили встановити порогові значення концентрації Нв, які є підставою для проведення гемоторансфузії (7–8 г/дЛ). Проте гіпоксичні та негіпоксичні механізми уражень мозку, що індуковані анемією, чітко не з'ясовані. Захисні механізми, які можуть мінімізувати ураження мозку під час анемії до останнього часу не були чітко окреслені. Як було показано, оксид азоту (NO), запускаючи механізми вазодилатації, може допомагати збереженню транспорту кисню при анемії, оскільки ізоформи NO синтази (NOS) (нейронів, ендотелію та індукованої NOS) мають певний регуляторний вплив при різних експериментальних моделях гемодилуційної анемії. Також було доведено, що в анемізованому головному мозку посилюються регуляторні механізми активізації чисельних молекул, включаючи еритропоетин, фактор росту ендотелію судин та індукованої NOS. Транскрипція HIF-1 α може збільшуватися негіпоксичними медіаторами, у тому числі цитокінами та судинними гормонами. Крім того, NO може також стабілізувати HIF-1 α при відсутності тканинної гіпоксії. При анемії, HIF-1 α має потенціал для регулювання відповіді клітин головного мозку як в умовах гіпоксії, так і нормоксії. Експериментальні дослідження показали, що HIF-1 α може мати як нейропротективний, так і нейротоксичний потенціал, залежно від типу клітин, в яких посилюється його регулювання. В даному розділі ми подаємо характеристику клітинних процесів для більш ясного розуміння мозкових порушень, індукованих анемією та компенсаторно-приспосувальних механізмів їх усунення. Потенційні механізми ушкоджень, що можуть бути спричинені анемією, включають мозкову емболію, тканину гіпоксію, запалення, наявність активних форм кисню та ексайтотоксичність. Потенційні механізми захисту головного мозку включають активізацію процесів NOS/NO-залежної оптимізації церебрального постачання кисню та компенсаторні механізми цитопротекції. До останніх належать: HIF-1 α , еритропоетин та фактор росту ендотелію. Загальний баланс означених активованих клітинних механізмів може бути визначальним, стосовно посилення їх регуляторної ролі, що призведе до цитопротекції або спричинить ураження клітин мозку внаслідок анемізації.

Анемія збільшує периопераційну смертність та ризику, пов'язані з трансфузіями алогенної крові. Залишається спірним питання, чи підходить гемоглобіновий поріг трансфузій 7 г/дЛ для пацієнтів з нестабільними захворюваннями серцево-судинної патології або нейротравмою.

Було показано, що ступінь тяжкості передопераційної анемії є незалежним фактором ризику для периопераційної смертності. Частота поєднаних кардіоваскулярних наслідків, включаючи інсульт, збільшується у

анемізованих кардіохірургічних пацієнтів, коли передопераційний рівень Нв знижується нижче 12 г/дЛ. В одному з досліджень було повідомлено про прогресуюче зростання випадків інсульту зі зниженням переоперативної концентрації Нв нижче 12 г/дЛ.

Зв'язок між низькою концентрацією Нв та збільшенням захворюваності на інсульт було найбільш чітко проілюстровано у кардіохірургічних хворих, які потребували штучного кровообігу (ШК). Захворюваність на інсульти прогресивно зростала при зниженні показника Hct нижче 20% (Нв приблизно 7 г/дЛ). Аналізуючи 10 494 дорослих пацієнтів, що перебували на ШК, Karkouti et al показали, 10% зростання ризику виникнення інсульту на кожний 1% зниження Hct від 29% до 17% в умовах штучного кровообігу. Ретроспективний аналіз 5 000 кардіохірургічних пацієнтів показав, що частота інсультів і коми прогресивно зростали, коли показник Hct знижувався. Помірна гемодилуція під час ШК до значень Hct біля 22% призводить до порушень психомоторного розвитку у дітей 1 року після кардіохірургічних втручань, відносно до тих, у яких рівень Hct підтримувався приблизно вище 28%. Отримані результати дозволяють припустити наявність лінійного зв'язку між ступенем інтраопераційної анемії та частотою неврологічних порушень у кардіохірургічних пацієнтів.

Анемізовані пацієнти з серцево-судинними захворюваннями, які не потребували хірургічного втручання або штучного кровообігу також збільшують ризик зростання смертності та неврологічних уражень. Аналіз пацієнтів, що перенесли коронарне шунтування продемонструвало, що анемізовані пацієнти (Hct приблизно 36%) мали п'ятикратне збільшення випадків інсульту, порівняно з пацієнтами без анемії (Hct приблизно 44%). Зокрема, частота ішемічного інсульту зростала з 0,1% до 0,8% на 30-й день та з 0,4% до 2,1% до кінця року (порівняно з пацієнтами без анемії) у анемічних хворих під час коронарної ангіопластики.

У людей з серцево-судинними захворюваннями ризик інсульту зростає при зниженні концентрації Нв менше 12 г/дЛ. Подібним чином передопераційна концентрація Нв близько або нижче 12 г/дЛ була пов'язана зі збільшенням частоти неврологічних уражень у пацієнтів, що перенесли кардіохірургічне втручання. Крім того, частота інсульту прогресивно зростає при значеннях Hct нижче приблизно 20% (Нв 7 г/дЛ) у пацієнтів, які перебували на штучному кровообігу. Останнє велике дослідження показало збільшення несприятливих кардіоваскулярних наслідків, включаючи інсульт, коли концентрація Нв швидко знижувалась більше, ніж на 50 % порівняно з початковим рівнем.

Регуляція доставки кисню до тканин мозку. Судини головного мозку багаті на різноманітні периваскулярні нейрони, що містять ряд вазоактивних нейротрансмітерів. Важливість NO як медіатора вазодилатації підкреслює той факт, що гіперемічна відповідь як на гіпоксію, так і на гостру

гемодилію, притупляється системними інгібіторами NOS, nNOS. Позитивні «нітроксидергічні» периваскулярні нейрони були виявлені на кровоносних судинах головного мозку, вони можуть ініціювати NO-опосередковану дилатацію судин головного мозку *in vitro* та *in vivo*. Одне з клінічних досліджень показало, що NOS допомагає підтримувати базове CBF у людини. Експериментальні дослідження свідчать, що nNOS-опосередкована продукція NO сприяє збереженню базового CBF і призводить до регульованого збільшення CBF при різних фізіологічних і патофізіологічних умовах, включаючи ішемію, гіпоксію, гіперкапнію, ацидоз, підвищену функціональну мозкову активність та анемію. NO вивільняється з периваскулярних нейронів головного мозку шляхом активації пресинаптичних β_2 адренергічних рецепторів, що призводить до церебральної вазодилатації та регульованого збільшення CBF. Гостра гемодилію збільшує експресію nNOS в нейронах кори головного мозку, які проектується в малих кровоносних судинах головного мозку, що містять VSM. Подібне посилення регуляції nNOS-позитивних нейронів спостерігається у відповідь на гіпоксію. Визначення фізіологічної ролі nNOS-опосередкованої церебральної вазодилатації допоможе визначити його потенційну захисну роль в оптимізації церебрального транспорту кисню.

Регуляція судинного тонуусу гладенькими м'язами. Регуляція судинного тонуусу за допомогою VSM залежить від розтягнення м'язів, взаємодії клітин ендотелію та внутрішньоклітинних сигналів, що призводять до деполяризації та активації іонних каналів. Ці відповіді призводять до активації вторинних месенджерів та змін внутрішньоклітинного кальцію, якій впливають на тонус здатність до відповіді VSM. Наявні декілька досліджень, в яких оцінюється міогенні відповіді на гостру анемію та гемодилію. Tomiyama et al. прийшли до висновку, що K-АТФ канали не сприяють збільшенню CBF після гемодилію. Хоча вплив NOS не було вивчено в VSM під час анемії, було показано, що гіпоксія посилює nNOS VSM і впливає на здатність кровоносних судин до відповіді на вазоконстриктори *in vitro*. Системне гальмування NOS також перешкоджає ауторегуляції CBF, можливо, шляхом порушення нормальної м'язової відповіді на змінений тиск перфузії головного мозку. Крім того, вплив інших системних медіаторів, таких як еритропоетин (EPO), може вплинути на здатність до відповіді VSM під час анемії шляхом посилення регуляції рецепторів ангіотензину II, мобілізацією кальцію, індукованою ендотеліном та посиленням проліферації клітин.

Відповідь ендотелію на гостру анемію. Ендотелій відіграє центральну роль в опосередкуванні судинних відповідей на гемодинамічний стрес. eNOS посилено регулюється стресом (shear stress) і було показано, що нейропротекція в моделі фокальної ішемії можлива внаслідок його здатності оптимізувати церебральну вазодилатацію та зменшувати судинну адгезію тромбоцитів. eNOS може також опосередковувати залежний від судинного

фактору росту ендотелію (vascular endothelial growth factor – VEGF) ангиогенез і нейрогенез після фокальної ішемії. В експериментальній моделі гострої анемії, гемодилуція з високою, але не з низькою, в'язкістю розчинів збільшувала функціональну щільність капілярів та периаортальну експресію eNOS. В іншому дослідженні гемодилуція з низькою в'язкістю розчинів збільшувала експресію eNOS в клубовій кишці та легенях, але не в нирках, печінці або серці. Нарешті, комбінація гемодилуції та CPB призвело до збільшення експресії eNOS в нирках, що свідчить про те, що він може бути важливим в регуляції ниркової перфузії в умовах ламінарного потоку та стресу (altered shear stress). Проте, гостра гемодилуція з низькою в'язкістю розчинів не збільшує рівні eNOS mRNA або білку в тканині кори головного мозку. Враховуючи потенційний захисний вплив eNOS на мозок, подальша характеристика відповіді eNOS на анемію гарантована.

Гемоглобін та рівень NO. Додатково до своєї ролі в транспорті кисню та вуглекислого газу, Hb може впливати на тканинний кровообіг шляхом регуляції вивільнення зв'язного NO. Хоча існують протилежні гіпотези, які свідчать про те, що S-нітросо-Hb (S-nitroso-Hb – SNO-Hb) може вивільняти NO в регульований спосіб. У фізіологічних умовах, NO може зв'язуватися з гемовими карманами диоксигемоглобіну (deoxyhemoglobin) утворюючи залізо-нітрозил-гемоглобін (iron-nitrosyl-hemoglobin). NO також може взаємодіяти з тіоловою групою цистеїну в β -глобіновому ланцюгу Hb (Cys β 93) з утворенням SNO-Hb. Формування SNO-Hb передбачає передачу NO з гему до тіолу (Cys β 93) в ланцюгу β -глобіну і переважає в «ослабленому» стані (relaxed (R)-state) окисненого Hb. В зазначеному стані S-нітросотіолова частина (SNO) схована в Hb і не доступна. Як тільки кисень вивантажено в периферичних тканинах, алостеричні структурні переходи Hb переключаються з R-стану в «напружений» стан (taut (T)-state) в диоксигемоглобіні (deoxyhemoglobin). Це надає SNO в цитоплазматичні елементи, даючи можливість передачі SNO в плазму або на інші тіоли, такі як глутатіон та білок аніонного обміну 1 типу. NO-групи вивільнені в такий спосіб можуть сприяти вазодилатації в гіпоксичних тканинах, регулюючи місцевий кровообіг та постачання кисню для підтримання кисневого гомеостазу. За таких же умов, S-нітросилування малих молекул, таких як глутатіон, може сприяти збільшенню вентиляції, що спостерігається під час гострої анемії. Збільшення зв'язування NO з гемом в оксигемоглобіні призводить до утворення метгемоглобіну та молекул нітриту та може відповідати за збільшення концентрації метгемоглобіну, що спостерігається після гемодилуції. Потенційне застосування біології SNO-Hb було недавно продемонстроване в експериментальному дослідженні, в якому ренітросилування заготовленої крові збільшило рівні SNO-Hb та відновила її здатність до вироблення залежної від кисню вазореактивності *in vitro*.

Ангиогенез як механізм покращення постачання кисню. Ангиогенез судин головного мозку є динамічним процесом який може посилити

постачання кисню до головного мозку. Наприклад, вплив на різні рівні впливи кисню може призвести до динамічних змін щільності судин кори головного мозку. VEGF є важливим медіатором ангіогенезу, регуляція якого посилюється під час стану прегіпоксії і анемії. Зв'язок між низькою концентрацією гемоглобіну та системного підвищення рівнів VEGF спостерігався у пацієнтів з анемією. Корекція анемії призвела до послідуочого зменшення вимірюваних рівнів VEGF. Під час анемії VEGF може підтримувати розвиток нових кровоносних судин і збільшення щільності капілярів, як це було продемонстровано в міокарді анемізованих тварин і тканині плаценти анемізованих жінок.

Потенційні механізми ураження клітин при анемії. Хоча експериментальні дослідження показали, що гостра гемодилуція може збільшувати ступінь неврологічного пошкодження після нейротравми, СРВ та припинення кровообігу, декількома дослідженнями виявлено залучення фізіологічних та клітинних механізмів. Хоча жодного з клітинних механізмів не виявлено у людини, доклінічні експериментальні дослідження на ссавцях можуть допомогти визначити механізми, які сприяють неврологічній травмі у періоперативних хворих (табл. 36).

Таблиця 36

Клітинні механізми і медіатори, що активуються під час анемії

Клітинний механізм і медіатори	Потенційна захисна фізіологічна роль	Потенційно ушкоджуючий фізіологічний ефект
Фактор індукції гіпоксії	↑ гліколізу ↑ VEGF, ↑ EPO цитопротекція	апоптоз опосередкований натрійуретичним пептидом В-типу цитотоксичність
Еритропоетин (EPO)	↑ еритропоезу цитопротекція проліферація клітин	протромботичний
Фактор росту ендотелію судин (VEGF)	↑ ангіогенезу цитопротекція	↑ проникності судин гематоенцефалічного бар'єру
Індукована нітроксидсинтаза (iNOS)	передішемічний стан [стан, що передує ішемії]	↑ запалення
Рецептор хемокінів (CXCR)	відновлення ендотеліальних стовбурових клітин	↑ запалення
Ендотеліальна нітроксидсинтаза	вазодилітація	репер фузійне ураження

(nNOS)

Нейронна нітроксидсинтаза (nNOS)	вазодилатація стабілізація HIF	ексайтотоксичність реактивні види кисню (ROS)
--	-----------------------------------	---

S-нітрозотіол (SNO)

вазодилатація
↑ хвилиної вентиляції

дегенерація нейронів

Анемічна гіперемія мозку. Чітко визначена пропорційна залежність між зниженим вмістом кисню в крові та збільшенням CBF була встановлена понад 30 років тому. Така реакція відбувається в організмі людини під час загальної анестезії та під час CPB, частково внаслідок активної церебральної вазодилатації. Парадоксально, збільшення випадків неврологічних уражень у пацієнтів з анемією під час CPB відбувається в умовах гострої мозкової гіперемії. Збільшення CBF посилює постачання тканинам кисню, але за рахунок потенційного зростання кількості випадків мозкової емболії. Така емболія може сприяти збільшенню випадків ішемічного ураження, що спостерігається у пацієнтів, які перебувають під CPB.

Тканинна гіпоксія. Хоча мозкове напруження кисню жорстко регулюється і підтримується під час гострої анемії, було показано, що гальмування церебральної вазодилатації знижує напруження кисню в тканинах мозку у щурів з анемією. Крім того, експериментальні дослідження показали, що анемія підкреслює ступінь ураження мозку під час CPB або після травми мозку. Збільшення уражень мозку які відбулися під час транзиторної ішемії та CPB у щурів з анемією локалізувались, переважно в сірій, але не в білій речовині, що свідчить про те, що ділянки з високими метаболічними потребами кисню мали підвищений ризик гіпоксичної загибелі клітин. Після односторонньої черепно-мозкової травми, анемія поглиблювала ступінь гіпоксії тканин мозку та призводила до збільшення об'єму інфаркту мозку втричі в ураженій половині мозку. Відносно невелике зменшення напруження кисню в тканинах мозку призвело до істотного збільшення ушкоджень тканини мозку. Аналогічно, відносно невеликі зміни мозкової оксиметрії були пов'язані з порушенням неврологічних функцій у людей. Ці результати] свідчать, що в умовах порушеної функції судин головного мозку (нейротравма) або нефізіологічного току крові (CPB) мозок може більш сприйнятливим до уражень, індукованих анемією. Роль додаткового постачання кисню, в якості засобу мінімізації захворюваності і смертності в цих умовах повинні бути вивчені в подальшому.

Активні форми кисню, ексайтотоксичність і апонтоз. Ранні спостереження скорочення об'ємів інфаркту мозку у мишей з дефіцитом NOS свідчать про нейротоксичну роль nNOS в моделях фокальної ішемії мозку. Така токсичність була обумовлена глутамат-опосередкованою активацією N-метил-d-аспартат рецепторів (N-methyl-d-aspartate receptors),

що призводить до надмірного притоку кальцію, активації nNOS, продукції NO та генерування активних форм кисню. Збільшення вмісту мозкового NOS може опосередковувати ураження нейронів завдяки ряду механізмів, включаючи ексайтотоксичність, окислювальне пошкодження нейронів і апоптоз нейронів. Крім того, eNOS може сприяти реперфузійному ураженню після транзиторної фокальної ішемії мозку і eNOS, як і nNOS, можуть модулювати передішемичний стан. Цікаво, що спостережений нейротоксичний ефект nNOS під час ішемії мозку має статевий диморфізм і не траплявся у самок мишей. Таким чином, адаптивна і неадекватна ролі, які відіграють nNOS та eNOS під час анемії потребують подальшої характеристикації.

Запалення. Ряд досліджень показали збільшення кількості медіаторів запалення у зв'язку з гострою гемодилуцією. Було продемонстровано значно низьку функціональну щільність капілярів в мозку при ранній реперфузії та збільшення адгезії лейкоцитів у поросят, яка підтримувалась при рівні Hct 10%, порівняно з тваринами, що мали Hct на рівні 30%. Збільшення адгезії і міграції лейкоцитів, можливо, були пов'язані з посиленням експресії молекул адгезії ендотелію, пов'язаним з гемодилуцією. Гемодилуція збільшувала експресію E- і P-селектину, головним чином в легенях та клубовій кишці, тоді як E-селектин був збільшений в нирках. Збільшення міграції лейкоцитів може відбутися в результаті запальної активації клітин і збільшена експресія молекул адгезії призводить до переселення [міграції] активованих лейкоцитів у специфічні органи, в тому числі мозок. Розширене системне запалення може також сприяти збільшенню ураження нейронів, пов'язаного з гемодилуцією після нейротравми. Гостра анемія також посилює регуляцію експресії iNOS та CXCR4. Обидві молекули були пов'язані з пошкодженнями нейронів, що свідчить про те, що вони можуть відігравати цитотоксичну роль в анемізованій корі головного мозку. Таким чином, запалення може відігравати важливу роль в опосередкуванні уражень мозку, індукованих анемією.

Інші механізми пошкодження. Посилення регуляції фактора індукованого гіпоксією 1 α (hypoxia inducible factor (HIF)-1 α) та HIF-чутливих молекул було пов'язане з цитопротективними механізмами, як зазначено нижче. Як не парадоксально, підвищена експресія цих молекул також може мати цитотоксичний ефект. Наприклад, VEGF може викликати збільшення проникності судин і порушення функції гематоенцефалічного бар'єру; HIF- α може сприяти ураженню нейронів за рахунок збільшення рівнів мозкового натрійуретичного пептиду і EPO може сприяти судинному тромбозу. Таким чином, необхідно отримати більш глибоке розуміння фізіологічних та патофізіологічних механізмів цих молекул для оцінки їх ролі в анемії.

Фактор індукований гіпоксією (HIF). HIF було описано як головний регулятор кисневого гомеостазу. Він відіграє важливу роль у кисневій чутливості мозку. HIF може бути стабілізований в гіпоксичній тканині шляхом гальмування ферментів пролілгідроксилази (prolyl hydroxylase enzymes –PHDs). Крім того, кількість HIF може бути збільшена за допомогою медіаторів транскрипції HIF, в тому числі ангіотензину-II і тромбіну. В нормоксичних тканинах, NO гальмує деградацію HIF, сприяє активації HIF-залежних механізмів. HIF залучається як важлива церебропротективна молекула в моделях гіпоксичного, ішемічного та анестетичного передстанів і може відігравати роль в проліферації нервових та гліальних стовбурових клітин. HIF є гетеродимером, який складається з двох відмінних компонентів. HIF-1 α та HIF-1 β є прототипними HIF молекулами, представленими на клітинах багатьох типів. HIF-1 β конститутивно експресований і не реагує на зміни напруження кисню. Рівні HIF-1 α протеїну збільшується у відповідь на тканинну гіпоксію шляхом гальмування PHDs, який звичайно розкладає HIF-1 α в умовах нормоксії. Стабілізування HIF-1 α під час гіпоксії призводить до його накопичення і димеризації з HIF-1 β . HIF-1 $\alpha\beta$ димер потім надходить в ядро, зв'язується з HIF-чутливими елементами на деоксирибонуклеїновій кислоти та сприяє транскрипції числених HIF-чутливих молекул. До них належать молекули, залучені у регуляцію енергетичного метаболізму клітини, вазореактивності, ангіогенезу, еритропоезу, проліферації клітин та запалення.

Було продемонстровано, що HIF зменшує ураження мозку в моделях передстану гіпоксії. Складність системи HIF в мозку описаний в загальних рисах за допомогою того, що було знайдено, що HIF-1 α і HIF-2 α по різному експресовані на специфічних клітинах мозку. Оскільки HIF-1 α експресований в нейронах, астроцитах і клітинах ендотелію, HIF-2 α , очевидно, обмежуються астроцитами і клітинами ендотелію. У експериментальних мишей зі специфічним дефіцитом HIF-1 α збільшувалось неврологічне ураження у відповідь на оклюзію середньої мозкової артерії, демонструючи специфічну для клітин природу HIF-захисного механізму. Специфічне посилення регуляції HIF-2 α в астроцитах відповідає за збільшення транскрипції EPO та VEGF і паракринної секреції, які можуть сприяти нейропротекції в центральній нервовій системі. Проте, останні експериментальні дослідження показали, що посилення регуляції HIF-1 α в нейронах є захисним, але посилення його регуляції в астроцитах може бути нейротоксичним, що свідчить про складність і не повне розуміння біологічного значення регуляції HIF. Недавно виявилось, що регуляція HIF-1 α посилена, як у нейронах кори головного мозку, так і в астроцитах анемічних крис, що свідчить про те, що HIF може бути важливим регулятором церебрального захисту або ураження під час анемії.

Збільшення nNOS/ NO стабілізує HIF в анемізованій церебральній тканині. Збільшення експресії nNOS в корі головного мозку є надійною

клітинною знахідкою у гризунів. Проте, фізіологічну роль nNOS в анемізованому мозку ще необхідно буде визначити. Факт, що як HIF-1 α , так і nNOS, посилено регулюються в нейронах кори головного мозку щурів з анемією підвищує можливість важливої взаємодії між цими молекулами. Ключ до визначення цієї взаємодії полягає у факті, що NO може впливати на рівні HIF-1 α диференційовано, під впливом умов нормоксії та гіпоксії. В умовах гіпоксії, NO може збільшити деградацію HIF-1 α , що призводить до відносного зменшення рівнів HIF. Навпаки, в умовах нормоксії, NO може стабілізувати HIF-1 α за допомогою гальмування його деградації. Таким чином, в анемізованій корі головного мозку nNOS/NO-опосередкована стабілізація HIF-1 α може сприяти видимому зростанню цитопротекторних елементів, включаючи ЕПО.

Еритропоетин. ЕПО є прототипною HIF-чутливою молекулою, яка має нейропотективний потенціал. ЕПО продукується як астроцитами, так і нейронами, і діє як аутокринний і паракринний гормон через ЕРО-рецептори (ЕРО α), які були виявлені в нейронах, астроцитах, клітинах ендотелію і VSM-клітинах. ЕПО захищає нейрони через Янускіназу 2 (Janus kinase 2 – JAK), яка потім активує числені внутрішньоклітинні медіатори, включаючи перетворювач сигналу і активатор транскрипції 5, фосфоінозитол-3-кіназу, міоген-активовану протеїнкіназу, екстрацелюлярну сигнал-регульовану кіназу та ядерний фактор каппа b. Ці молекули зменшують регуляцію медіаторів апоптозу та сприяють виживанню нейронів. На додаток до активації механізмів захисту нейронів, ЕПО також діє на ЕРО α на VSM та ендотеліальні клітини, для сприяння проліферації клітин, ангиогенезу, та вазодилатації через eNOS-залежні механізми. ЕПО може також захищати від збільшення проникності гемтоенцефалічного бар'єру, взаємодіючи з VEGF. Доказ збільшення mRNA ЕПО в корі головного мозку анемічних тварин забезпечує попередні ознаки того, що він може відігравати цитопротективну роль під час анемії. Незважаючи на багаті експериментальні докази того, що ЕПО є неропротектором, декілька клінічних досліджень оцінили його ефективність у пацієнтів. В одному з клінічних досліджень ЕПО покращив результати після гострого інсульту, демонструючи потенційну клінічну корисність ЕПО-терапії для мінімізації ураження головного мозку. Додаткове клінічне випробування у хворих в критичному стані показало, що ЕПО-терапія знижує смертність у травмованих пацієнтів, незалежно від його впливу на концентрацію Hb. На додаток до його здатності зменшувати періоперативну анемію та аллогенні трансфузії компонентів крові, оцінка потенціалу ЕПО в якості попереднього стимула для захисту головного мозку буде наступним захоплюючим кроком в періоперативній медицині. Використання інгібіторів РHD для стабілізації HIF може забезпечити іншу потенціальну нейропротекторну стратегію.

VEGF-опосередкований ангиогенез, відновлення судин та нейропротекція. HIF, ЕПО та VEGF можуть опосередковувати

проліферацію та міграцію стовбурових клітин, які сприяють відновленню судин. При анемії збільшення рівнів VEGF були пов'язані зі сприянням ангиогенезу та збільшенням щільності капілярів. Ці зміни можуть забезпечити важливий довготривалий механізм для оптимізації постачання киснем тканин. VEGF може також бути корисним для нейронів завдяки сприянню нейрогенезу та механізмів опосередкування передгіпоксичного стану.

Таким чином, все більше даних свідчить про те, що анемія є незалежним ризиком неврологічних уражень у періоперативних пацієнтів. Клінічні дослідження показали, що передоперативна анемія пов'язана зі збільшенням неврологічних уражень у кардіохірургічних пацієнтів з передопераційною концентрацією Hb <12 г/дЛ, тоді як неврологічні ураження збільшуються пропорційно до зменшення вмісту кисню в крові нижче інтраопераційної концентрації Hb 7 г/дЛ (Ht приблизно 21%). Хоча клінічних доказів збільшення неврологічних уражень у пацієнтів з анемією з гострою травмою мозку не вистачає, експериментальні дані підтверджують гіпотезу про те, що анемія є фактором ризику для вторинного ураження мозку після нейротравми. Однак, відсутність проспективних, рандомізованих, сліпих клінічних випробувань для оцінки неврологічних ускладнень при різних рівнях Hb серйозно обмежує здатність створити клінічні рекомендації про те, яким чином вести пацієнтів з анемією в періоперативних умовах. Характеристика комплексу клітинних механізмів гіпоксії, в тому числі HIF, nNOS та ЕРО, які активуються в мозку анемізованих тварин, може надати цінну доклінічну інформацію, яка допоможе клініцистам розробити лікувальні стратегії для мінімізації уражень головного мозку, пов'язаних з анемією у періоперативних пацієнтів. Наприклад, клінічні дослідження показали, що ЕРО-терапія може зменшити ураження головного мозку та покращити виживання у пацієнтів з інсультом і травмою, відповідно. Застосування таких захисних стратегій може також використовуватись у хірургічних пацієнтів з анемією. Нарешті, транзиторні періопераційні впливи при помірній анемії можуть забезпечити захисний стимул попередньої підготовки, який активує захисні клітинні механізми. Така попередня підготовка може бути виконана передопераційно в анестезіологічній кровоконсервуючій клініці з використанням поточних протоколів аутологічної донації крові. Супутнє лікування з ЕРО може відновити базові рівні Hb, що дозволяє уникнути ризику передопераційної анемії і додає додаткові елементи цитопротекції. Характеристика церебропротективних механізмів, індукованих анемією, може покращити клінічні результати у періоперативних пацієнтів з анемією.

Розділ 13. ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ ДИТЯЧОГО ВІКУ**Особливості метаболізму заліза в організмі дитини**

Fe є унікальним макроелементом, що за своєю значимістю для життєдіяльності організму дитини є абсолютно необхідним біохімічним компонентом у процесах метаболізму, росту та проліферації клітин. Fe забезпечує тканинне дихання, окисне фосфорилування, біоенергетику організму, метаболізм порфірину, синтез колагену, імунні функції лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, ріст тіла та функціонування нервової системи. Fe є необхідним для нормального розвитку нервової системи, впливає на енергетичний обмін нейронів, метаболізм нейромедіаторів та формування синапсів, процеси мієлінізації, розвиток пізнавальної функції, пам'яті, поведінки.

У обміні Fe важливу роль відіграють п'ять основних білків: гемоглобін, транспортні форми (Тн, лактоферин), депо-форми (Фн, гемосидерин) і білок, що забезпечує засвоєння Fe - гепсидин. Переважна більшість (70%) загальної кількості Fe входить до складу гемопротеїнів – речовин, в яких залізо зв'язане з порфірином, Нв (майже 60% Fe), міоглобіном (8% Fe), цитохромами, пероксидазою, каталазою (4% Fe). Група негемових залізовмісних ферментів мітохондрій бере участь у процесах окисного фосфорилування, транспорті електронів. Заліза в негемових ферментах міститься мізерна кількість, тому останні суттєво не впливають на його баланс в організмі.

Транспортні форми Fe – Тн (0,1% від загальної кількості Fe в організмі), лактоферин. Основним транспортним феропротеїном плазми є Тн, який зв'язує також інші метали – мідь, марганець, хром, але найбільшим спорідненим є його зв'язок до Fe. У новонароджених і немовлят питому роль у метаболізмі Fe відіграє лактоферин, який сприяє високому всмоктуванню Fe із материнського молока, також відіграє важливу роль в системі неспецифічного імунітету, так як йому притаманна антимікробна дія. Остання зумовлена конкуренцією з мікроорганізмами за іони заліза. Лактоферин взаємодіє з іншими факторами гуморальної ланки імунної системи.

Депоноване (резервне, запасне) Fe у дітей, як і у дорослих, представлено Фн і гемосидерином, які депонують його в паренхіматозних клітинах і макрофагах печінки, селезінки, м'язах, легенях, кістковому мозку, а у дітей і в клітинах головного мозку (зокрема в екстрапірамідній системі). Вміст Фн у сироватці крові є прямо пропорційним вмісту Fe. Фн містить 20% Fe. При надлишку Fe в організмі різко зростає синтез Фн. Фн міститься у всіх клітинах, зокрема в печінці, селезінці, кістковому мозку. Гемосидерин пошкоджує лізосоми тканин, сприяє нагромадженню вільних радикалів і загибелі клітин. У здорової людини 70% резервного Fe знаходиться у складі

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Фн, а 30% - у складі гемосидерину. Швидкість використання гемосидерину є значно нижчою, ніж Фн (Рис. 5).

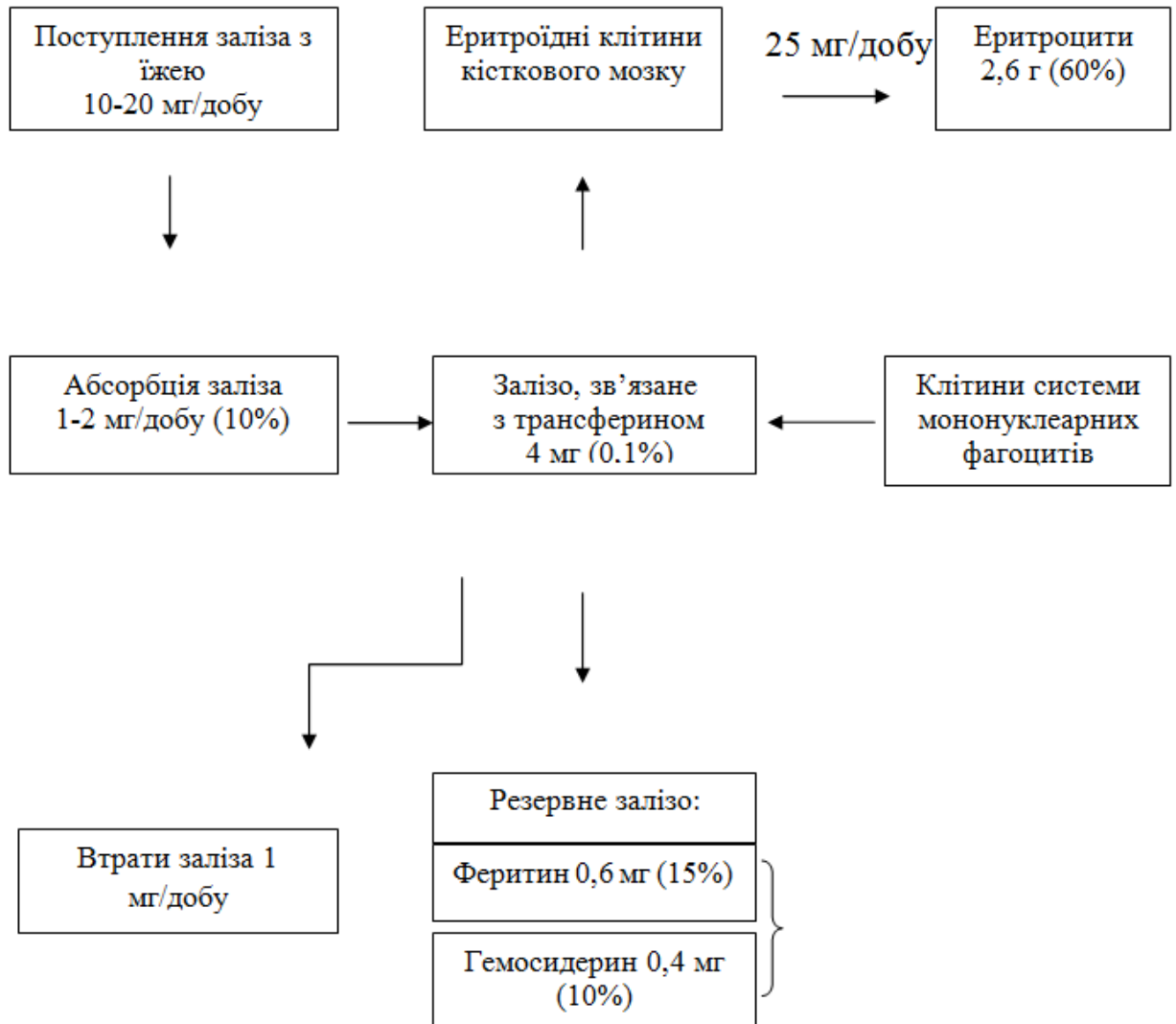


Рис. 5. Метаболізм заліза в організмі людини (за С. Lejeune і співавт., 1998)

Оптимальні умови цілеспрямованого використання Fe забезпечують залізовв'язуючі білки, ізолюючи його від внутрішнього середовища організму. Регулювання балансу Fe здійснюється на принципах повної реутилізації ендogenous Fe і підтримання необхідного рівня за рахунок всмоктування в травному тракті. Щодо фізіологічної потреби в Fe то вона становить: у дітей від народження до 12 місяців – 0,96 мг/добу, з одного до двох років – 0,61 мг/добу, у вагітних жінок – 1,31 мг/добу. Напівперіод виведення Fe складає 4-6 років.

Основним джерелом харчового Fe є м'ясні продукти, що містять гемове Fe, засвоєння якого становить 25-30%, тоді як із рослинних продуктів засвоюється організмом тільки 1-3% Fe. Це пояснюється тим, що засвоєння гемового Fe не залежить від складу дієти і шлункового соку, оскільки воно утилізується у вигляді гема. Негемове Fe утворює легкокорозивні комплекси

з компонентами шлункового соку та їжі, які по-різному впливають на його засвоєння: лимонна, яблучна, аскорбінова кислоти, амінокислоти (метіонін, цистеїн), фруктоза, вітаміни підвищують абсорбцію; фосфати, таніни, солі кальцію утворюють із Fe нерозчинні комплекси, утруднюючи його засвоєння. Унікальна засвоюваність Fe із материнського молока: 49-50%, а з коров'ячого – не перевищує 10%. В цілому засвоєння Fe з харчових продуктів складає 2-2,5 мг/кг за добу. У здорової дорослої людини в нормі за добу абсорбується і поступає в плазму крові майже 1 мг Fe, що дорівнює втратам в стані фізіологічної рівноваги.

За добу дитина споживає з їжею 10-15 мг Fe, в основному у вигляді Fe^{3+} (за винятком зв'язаного з гемом), яке всмоктується в 12-палій кишці і у верхньому відділі тонкої кишки тільки у вигляді Fe^{2+} . Отже, Fe^{3+} повинно бути редуковане до Fe^{2+} у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту. Це пояснює, чому із спожитої кількості Fe всмоктується лише 10%, що складає приблизно 1 мг Fe. Зменшує всмоктування Fe недостатній дебіт соляної кислоти, невисокий вміст в їжі Fe^{2+} .

Абсорбція Fe починається у шлунку, однак найбільше засвоєння його відбувається у 12-палій і голодній кишках. Вирішальне значення для засвоєння Fe має не його валентність, а розчинність у дванадцятипалій кишці при лужній реакції.

В клітини слизової оболонки кишечника (ентероцити) Fe абсорбується як двовалентна сполука і внутрішньоклітинно окислюється до Fe^{3+} за участю ендоксидози-1 (церулоплазміну) і гефестину. Надалі з допомогою феропортину і гефестину переходить через мембрану ентоцитита в плазму крові, де приєднується до Тн.

В судинному руслі Тн зв'язує Fe тільки у тривалентній формі і доставляє його в кістковий мозок, де відбувається синтез Нв. Fe-регуляторні білки забезпечують збільшення експресії Тн рецепторів у дуоденальній крипті, що зумовлює збільшення всмоктування Fe в кишечнику при низьких запасах Fe, а при високих, відповідно, зменшується кількість Тн рецепторів і знижується всмоктування Fe. Отже, при ЗДА синтез Тн збільшується, що супроводжується підвищеною абсорбцією Fe. На противагу клітини слизової кишечника, запобігаючи перевантаженню Fe, локально утворюють Фн, який зв'язує надлишок Fe і виводить його через кишечник. У випадку значного потрапляння зв'язаного з гемом Fe^{2+} , воно не трансформується в клітинах слизової кишечника, а, утворює комплекс з гаптоглобіном і транспортується до печінки.

Для забезпечення нормального еритропоезу необхідні також амінокислоти, вітамін B_{12} , фолієва, аскорбінова, бурштинова, ніотинова, пантотенова кислоти, піридоксин, тіамін та ряд мікроелементів.

Втрати Fe організмом здійснюються через органи травлення: десквамацію епітелія кишечника, де може міститись Fe, що не потрапило в кровообіг; з жовчю; при мікрогеморагіях. Fe також втрачається при

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

десквамації епітелію шкіри, з сечею. Ці втрати є дуже незначними і компенсуються за рахунок надходження Fe із їжею.

Вміст Fe в організмі новонародженої дитини залежить від його обміну у організмі вагітної, повноцінного функціонування системи мама - плацента - плід. В останні вісім тижнів гестації формується депо Fe та мікро-, макроелементів у організмі плода. З кожною наступною вагітністю зменшується кількість Fe, що передається від матері до плода. Знижується забезпечення плода Fe при різноманітній екстрагенітальній патології, порушенні плацентарного кровообігу, гестозах, прийомі алкоголю. Рання перев'язка пуповини веде до втрати плодом 20-25 мг Fe.

Після народження потреба у Fe забезпечується аліментарним шляхом і за весь період росту дитина нагромаджує 4-6 грамів Fe.

При наявності ДЗ або при посиленому еритропоезі абсорбція його зростає і може підвищуватися до 3,5 мг/день і навіть до 20-40 мг, а при перенасиченні Fe організму – зменшується до $\leq 0,5$ мг/день. Знижується засвоєння Fe при порушенні мікробіоценозу кишечника і всіх видах синдрому мальабсорбції. Однак на процес абсорбції Fe більше впливає вміст його в організмі незалежно від фізіологічного стану дитини.

Основну роль в підтриманні постійного рівня Fe в організмі відіграє система мононуклеарних фагоцитів, яка забезпечує: рециркуляцію Fe шляхом фагоцитозу старих еритроцитів і звільнення Fe із Hb; збереження основних фондів Fe у вигляді Фн; продукцію залізоzv'язуючих білків – Тн і Фн; продукцію ІЛ-1, який змінює обмін Fe в умовах запалення. ІЛ-1 стимулює підвищену продукцію гепсидину; останній знижує всмоктування Fe в кишечнику та утворення транспортної його форми; під впливом прозапальних цитокінів відбувається блокада і уповільнення звільнення Fe із тканинних запасів, зменшення його всмоктування в кишечнику, підвищення продукції моноцитами і макрофагами Фн, що в кінцевому результаті призводить до розвитку перерозподільного ДЗ, зниження синтезу Hb і розвитку анемії. Ожиріння провокує прозапальні реакції і таким чином гальмує всмоктування Fe.

Характеристика основних типів порушень метаболізму Fe представлена в табл.37.

Таблиця 37

Характеристика типів порушень метаболізму заліза

Типи порушень	Феритин сироватки	Залізо сироватки	Насичення трансферину
Перерозподільний дефіцит заліза	↑	↓	↓
Справжній дефіцит заліза	↓	↓	↓
Перевантаження залізом	↑	↑	↑

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Наразі проблема перевантаження Fe розглядається не лише в аспекті порушення функції паренхіматозних органів. Fe в концентрації, що перевищує ємність залізовв'язуючих білків (Тн і Фн, гемосидерину), запускає ланцюгові вільнорадикальні реакції, що призводять до окислювальних ушкоджень біологічних молекул, мембран клітин, білків, нуклеїнових кислот. Цитотоксичні сполуки, що утворюються під впливом вільних кисневих радикалів при надлишку Fe спричинюють мутагенні та генотоксичні ефекти. Реальна небезпека таких ефектів полягає у зв'язку між високою концентрацією Fe в організмі та ризиком розвитку злоякісних новоутворень.

Повноцінна характеристика метаболізму Fe, діагностика ЗДА і суміжних з нею ЗДС можлива лише за умови урахування характеристики п'яти основних клініко-лабораторних параметрів: рівня Hb як визначального показника анемічного синдрому; концентрації СЗ; концентрації Фн сироватки крові; показника насичення Тн Fe; концентрації ЕПО в сироватці крові. Саме ці параметри дозволяють диференціювати всі можливі варіанти анемії, поєднаних із ЗДС.

Показники MCV (mean corpuscular volume, середній об'єм еритроцита), MCH (mean corpuscular hemoglobin, середній вміст гемоглобіну в еритроциті), MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration, середня корпускулярна концентрація гемоглобіну), а також методи їхнього обстеження були введені в 1929 році Вінтробом (Wintrobe, (1993). Найпершим критерієм ДЗ є вміст Hb в еритроцитах (Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.), (табл.38).

Таблиця 38

Лабораторні показники, що характеризують стан еритроцитів

Показник	Фізіологічне значення	Норма
Кольоровий показник (КП)	Ступінь насичення еритроциту гемоглобіном	0,85-1,05
Середній вміст Hb в еритроциті (MCH, Mean cell hemoglobin)	Вміст Hb в еритроциті	27-37pg
Середній об'єм еритроциту (MCV, mean cell volume)	Об'єм еритроциту	72-79 fl
Середня концентрація Hb в еритроциті (MCHC, Mean Cell Hemoglobin Concentration)	Ступінь насичення еритроцитів Hb	32-36 г/л
Показник анізоцитозу (RDW, Red cell distribution of width)	Кількісна оцінка розкиду еритроцитів за об'ємом	до 14,5%

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Параметри еритроцитів ПК у дітей в перші 3 місяці життя представлені у табл.39.

Таблиця 39

Лабораторні показники еритроцитів периферичної крові дітей перших 12 тижнів життя

Вік	Hb, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}$	Гематокрит, %	MCV, fl	MCHC, г/100ml	Ретикулоцити, %
Дні						
1	193±22	5,14±0,7	61±7,4	119±9,4	31,6±1,9	3,2±1,4
3	188±20	5,11±0,7	63±9,3	116±5,3	31,3±2,8	2,8±1,7
5	176±11	4,97±0,4	57±7,3	114±8,9	30,9±2,2	1,2±0,2
7	179±25	4,86±0,6	56±9,4	118±11,2	32,0±1,6	0,5±0,4
Тижні						
1-2	173±23	4,80±0,8	54±8,3	112±19,0	32,1±2,9	0,5±0,3
3-4	142±21	4,00±0,6	43±5,7	105±7,5	33,5±1,6	0,6±0,3
5-6	119±15	3,55±0,2	36±6,2	105±10,2	34,1±2,9	1,0±0,3
7-8	111±11	3,40±0,4	33±3,7	100±13,0	33,7±2,6	1,5±0,7
9-10	112±09	3,60±0,3	32±2,7	91±9,3	34,3±2,9	1,2±0,6
11-12	113±09	3,70±0,3	33±3,3	88±7,9	34,8±2,2	0,7±0,3

Кількість тромбоцитів досягає рівня дорослої людини до кінця першого року. У перші дні життя кількість нейтрофілів переважає над кількістю лімфоцитів, згодом відбувається зниження кількості нейтрофілів і збільшення числа лімфоцитів, що призводить до так званого першого перехресту (приблизно на 5-й день), тобто вирівнювання кількості нейтрофілів і лімфоцитів у периферичній крові. У подальшому збільшується кількість лімфоцитів і зменшується нейтрофілів, що зберігається впродовж перших років життя дитини. З віком спостерігається збільшення нейтрофілів і зменшення лімфоцитів. На п'ятому році життя кількість означених форм лейкоцитів знову вирівнюється (другий перехрест). Після цього вміст нейтрофілів поступово збільшується, а лімфоцитів зменшується.

Лейкоцитограма і показник вмісту Hb у здорових дітей різних вікових груп представлені в табл.40.

Таблиця 40

Вміст лейкоцитів і гемоглобіну у здорових дітей різних вікових груп (за Chernecky C.C. et. al., 1993)

Показники	Вік				
	12 міс.	4 роки	6 років	10 років	10-15 років
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	11,4 (6,0-17,5)	9,1 (5,7-16,3)	8,5 (5,0-14,5)	8,1 (4,5-13,5)	7,4 (4,4-10,3)

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Нейтрофіли:					
Загальна к-ть $\times 10^9/\text{л}$, %	3,5 (1,5-8,5) 31	3,8 (1,5-8,5) 42	4,3 (1,5-8,0) 51	4,4 (1,8-8,0) 54	4,4 (1,8-7,7) 59
Паличкоядерні, $\times 10^9/\text{л}$, %	0,35 (0-1,5) 3,1	0,27 (0-1,0) 3,1	0,25 (0-1,0) 3,0	0,24 (0-1,0) 3,0	0,22 (0-0,7) 3,0
Еозинофіли, $\times 10^9/\text{л}$, %	0,3 (0,1-0,7) 2,6	0,25 (0,02- 0,65) 2,8	0,23 (0-0,65) 2,7	0,2 (0-0,6) 2,4	0,2 (0-0,45) 2,7
Базофіли, $\times 10^9/\text{л}$, %	0,05 (0-0,2) 0,4	0,05 (0-0,2) 0,6	0,05 (0-0,2) 0,6	0,04 (0-0,2) 0,5	0,04 (0-0,2) 0,5
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$, %	7,0 (4,0-10,5) 61	4,5 (2,0-8,0) 50	3,5 (1,5-7,0) 42	3,1 (1,5-6,5) 38	2,5 (1,0-4,8) 34
Моноцити, $\times 10^9/\text{л}$, %	0,55 (0,05-1,1) 4,8	0,45 (0-0,8) 5,0	0,4 (0-0,8) 4,7	0,35 (0-0,8) 4,3	0,3 (0-0,8) 4,0
Гемоглобін, г/л	126 (111-141)	127 (112-143)	130 (114-145)	134 (118-150)	155 (135-175) 138 (120-150)

Склад ПК у здорових дітей 15-18 років представлено у табл. 41.

Таблиця 41

Вміст клітин периферичної крові у здорових дітей (15-18 років)

Показники	Юнаки	Дівчата
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,8 (4,4-10,3)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,21 (4,52-5,96)	4,6 (4,10-5,10)
Нв, г/л	157 (135-165)	138 (120-150)
Кольоровий показний	0,86-1,05	
MCV, fl	88,0 (80,0-96,1)	
MCH, pg	30,4 (27,5-33,2)	
MCHC, г/л	34,4 (33,4-35,5)	
Гематокрит, %	0,46 (0,42-0,50)	0,4 (0,36-0,45)
К-ть тромбоцитів, (Тг $\times 10^9/\text{л}$)	150,0 – 400,0 (при підрахунку в мікроскопі) 150-450 (при підрахунку в гематологічному аналізаторі)	

В організмі дитини розрізняють депо (запаси) Fe (РЕС, печінка, селезінка, КМ, гепатоцити) і його функціональний пул (еритроцити і їх попередники, Fe місткі ензими, міоглобін) і транспортний пул (Тн). Рівень Фн в сироватці крові в певній мірі відповідає запасам Fe.

У циркулюючих еритроцитах при нормальному гематокриті міститься 2-3 г заліза. Еритропоез, для забезпечення якого Fe використовується на синтез гема, є однією з основних причин вивільнення Fe із місць депонування. Транспортування до клітин крові здійснюється Тн.

Крім крові, ізоваріанти Тн, що мають ідентичні функціональні та імунологічні характеристики, виявлені в інтерстиційній і спинномозковій рідинах. Поступлення заліза в клітину здійснюється ендцитозом через Тн рецептор CD71.

Тн рецептори, експресовані на поверхні всіх клітин. Оскільки Fe, в основному, використовується на синтез Hb, 80% рецепторів локалізовано на поверхні еритроїдних попередників, що містяться в КМ. Певна частина цих рецепторів вивільняється в циркуляцію, утворивши розчинні Тн рецептори, – димерні протеїни з молекулярною масою 190000 Да, кожна із субодиниць яких може зв'язувати молекулу Тн. При надходженні в клітину в умовах кислого рН Fe^{3+} спонтанно дисоціюється із Fe-Тн комплексу; Тн рецептор залишається на клітинній мембрані, готовий до повторної взаємодії, а Fe^{3+} нагромаджується в ендосомах. При підвищеній потребі клітин у Fe, але невисокій його концентрації у внутрішньоклітинній рідині, експресія Тн рецепторів на поверхні клітин і концентрація розчинних Тн рецепторів у сироватці крові підвищується.

При перевантаженні Fe число клітинних і розчинних Тн рецепторів зменшується. У здорових дітей концентрація у сироватці крові розчинних Тн рецепторів є основним маркером ЕПО активності. Із 1,0 г Fe, що міститься в РЕС, тільки 4 мг захоплюється Тн, відсоток насичення якого відображає біодоступність Fe.

Оскільки Тн є єдиним білком, що транспортує Fe, про ЗЗЗС крові можна опосередковано судити за рівнем Тн. При цьому насичення Тн Fe (НТЗ) складається із ЗЗЗС і ЛЗЗС крові, яка вираховується як різниця ЗЗЗС і ЗС. В здорових дітей 2/3 всіх місць зв'язування на Тн залишаються незаповненими.

Концентрація Тн в сироватці крові зберігається достатньо стабільною і відображає нутритивний статус людини, НТЗ піддається значним коливанням залежно від добового ритму, вживання Fe з їжею тощо. Ймовірно, що ні вміст Fe в крові, ні насичення Тн не відображають повністю запаси Fe в організмі.

Запаси Fe характеризуються рівнем Фн в сироватці крові. Фн - це макромолекула (молекулярна маса 440 кДа), що складається із білкової оболонки (апоферитин, 24 субодиниці) і ядра, що містить приблизно 2500 іонів Fe^{3+} . Фн формує стабільні олігомери, які, у випадку надлишку,

відкладаються в лізосомах клітин печінки і селезінки у вигляді аморфних кристалів і мікроскопічно ідентифікованих як гемосидерин.

Субодиниці апоферитину поділяються на легкі і важкі (L і H). При цьому запаси Fe зберігають L-субодиниці, а H-субодиниці приймають участь в детоксикації іонізованого Fe. Вважаючи, що 1 мкг/л Фн сироватки відповідає 8-10 мг депонованого Fe (ця залежність втрачає лінійний характер при високих концентраціях Фн) і що для підвищення Hb на 1 г/дл необхідно 150 мг збереженого Fe, то можна розрахувати біодоступний резерв Fe за формулою:

$$\text{Резерв Fe (мг)} = 400 \cdot [\log(\text{Фн}) - \log(30)],$$

де: 400 - емпірична константа; $\log \text{Фн}$ - десятичний логарифм концентрації Фн в сироватці крові в мкг/л; 30 - пороговий показник ДЗ у хворих на гемодіалізі.

Потреба в Fe, необхідному для синтезу Hb, вираховується наступним чином:

$$\text{потреба в Fe (мг)} = 150 \cdot (11,55 - \text{Hb1}),$$

де: 150 - кількість Fe, потрібного для синтезу 1 г/л Hb; 11,55 - цільовий Hb, що відповідає Ht 35%; Hb1 - Hb до лікування в г/дл.

Запаси Fe є різницею між резервом і потребою. Концентрація сироваткового Фн є відносно стабільною у здорових дітей. У пацієнтів з ДЗ концентрація сироваткового Фн є <12 мкг/л. Зменшення рівня запасів Fe в системі макрофагів-моноцитів є єдиною звичною причиною низької концентрації сироваткового Фн. Низька концентрація сироваткового Фн є індикатором виснаження запасів Fe. Але інколи величини цього важливого показника можуть бути нормальними або дещо підвищеними, не дивлячись на ознаки нестачі Fe. Це зв'язано з тим, що при запальних, інфекційних процесах, при новоутвореннях і захворюваннях печінки спостерігають підвищення рівня сироваткового Фн. Ці фактори можуть обмежувати використання сироваткового Фн в якості маркера недостатності Fe, однак він залишається найоптимальнішим і найдоступнішим показником адекватних запасів Fe.

Простим підходом для оцінки функціональної недостатності Fe є використання автоматичного лічильника клітин крові і визначення відсотка гіпохромних еритроцитів (визначається як відсоток клітин з концентрацією Hb в окремій клітині <28 г/л). Цей показник в нормі є < 2,5% всіх еритроцитів. Якщо він перевищує 10%, то вказує на розвиток функціональної недостатності Fe і потребує інтенсивного використання препаратів Fe. Раннє виявлення ЗД еритропоезу може бути досягнуто моніторингом вмісту Hb в ретикулоцитах: поява ретикулоцитів з низькою концентрацією Hb випереджує декількома днями виявлення гіпохромних еритроцитів.

Про запаси Fe в організмі судять по рівню Фн в сироватці крові або по вмісту Fe в КМ. Біодоступність Fe, що знаходиться в циркуляції,

характеризують показники ЗС і відсоток насичення Тн. Адекватність поступлення Fe в еритроїдний КМ відображають концентрація Тн рецепторів у сироватці крові, Фн і протопорфірин еритроцитів. Маркерами утилізації Fe червоним КМ є еритроцитарні індекси (МСV і МСН), відсоток гіпохромних еритроцитів, ретикулоцитів та концентрація в них Нв.

Отже, такі критерії як насичення Тн Fe < 20%, вміст сироваткового Фн < 12 мкг/л, кількість гіпохромних еритроцитів або ретикулоцитів з низьким Нв > 10% повинні використовуватися для діагностики ЗДС та контролю ефективності терапії препаратами Fe.

ЗДА традиційно не відносять до ЕПО-дефіцитних станів. Однак за даними багатьох авторів, анемії винятково ЗД генезу зустрічаються рідко. Частіше спостерігається полідефіцитний стан, що має аліментарно-дистрофічне, метаболічне походження, або є проявом синдрому системної запальної відповіді. При таких клінічних ситуаціях може спостерігатися змішана етіологія анемічного синдрому. Крім того, не виключено, що тривала та глибока хронічна гіпоксія призводить до виснаження ЕПО-продукуючих клітин.

У клініці обмін Fe визначаємо за його вмістом у сироватці крові (в нормі 17-24 мкмоль/л, рівень його коливається впродовж доби в межах \pm 30% з вищими цифрами зранку), ЗЗС (в нормі – 44,75 – 71,60 мкмоль/л), ЛЗС (в нормі 35-65 мкмоль/л), рівнем Фн, НЗТ, дисфераловим тестом. ЗЗС відображає ступінь “голодування” сироватки і НЗТ, яка при ДЗ зростає. ЗЗС і ЛЗС властиві вікові коливання. В нормі 30-50% Тн зв'язано з Fe, що і визначає коефіцієнт насичення Тн Fe.

Нормальні величини перелічених показників представлені у табл.42, 43.

Таблиця 42

Нормальні величини концентрації заліза в сироватці крові (Тиц Н.У., 1986)

Вік пацієнтів	Концентрація заліза	
	Мкг/л	ммоль/л
Новонароджені	100-250	17,90-44,75
Діти до двох років	40-100	7,16-17,90
Діти старші двох років	50-120	8,95-21,48
Дорослі: чоловіки	50-160	8,95-28,48
жінки	40-150	7,16-26,85

Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові (ЗЗСК)

Методи визначення: колориметрія, атомно-абсорбційна спектрофотометрія. Нормальні величини: діти до двох років – 100-400 мкг/100 мл, або 17,90-71,60 мкмоль/л; надалі – 250-400 мкг/100 мл, або 44,75-71,60 мкмоль/л. Коефіцієнт перерахунку мкг/100 мл в мкмоль/л становить 0,179, а зворотно – 5,587 (Тиц Н.У.).

Нормальні величини концентрації трансферину в сироватці крові (Тиц Н.У., 1986)

Вік пацієнтів	Концентрація трансферину	
	мг/100 мл	г/л
Плід в кінці вагітності	190	1,9
Новонароджені	130-275	1,30-2,75
Немовлята у віці 9 місяців	Рівень дорослого	Рівень дорослого
Дорослі	200-400	2,4-4,0
Вагітні (на момент пологів)	305	3,05

Вміст Фн у сироватці крові знижується паралельно з наростанням ДЗ і є найчутливішим його тестом. Отже, для діагностики ЗДА необхідно провести наступні дослідження: гемограму (зниження Нб, МСНС, МСV, МСН), Нt, біохімічні показники (вміст у сироватці крові Fe, ФН, ЗЗЗС, НЗТ), а також СРР (для виключення запалення). ДЗ без анемії встановлюють на основі зниження сироваткового ФН при нормальних значеннях СРР, МСV, МСНС.

Однак доведено, що універсальним регулятором метаболізму Fe є *гепсидин*, так як він впливає на абсорбцію харчового Fe, звільнення його із макрофагів при рециркуляції Fe із старіючих еритроцитів. *Гепсидин* є негативним регулятором метаболізму Fe: блокує транспорт його в плаценті, внутрішньому епітелії, макрофагах, в інших тканинах; збільшення вмісту Fe призводить до стимуляції продукції гепсидину і зниження абсорбції Fe в кишечнику, зменшення його транспорту в системний кровообіг; зменшення абсорбції Fe в кишечнику зумовлює зменшену продукцію гепсидину в печінці і, відповідно, відновлення засвоєння харчового Fe із кишечника.

Окрім гепсидину обмежує абсорбцію Fe в кишечнику трансмембранний білок основного комплексу гістосумісності класу 1, який зв'язує Tn рецептори і блокує з'єднання їх з Tn. Трансмембранний білок знаходиться в клітинах крипти.

Встановлена генетична природа залізорезистентної ЗДА (iron refractory iron deficiency anemia – IRIDA), вона зумовлена мутаціями гену TMPRSS6, які призводять до підвищеного синтезу гепсидину.

Десферал (дефероксамін) – комплексон, що зв'язує Fe і виводить його з сечею. На цьому ґрунтується десфераловий тест, який при ДЗ знижений. Цей тест частіше використовується для діагностики гемосидерозу.

Анемії новонароджених дітей

Анемія новонароджених – клініко-гематологічний симптомокомплекс, що характеризується блідістю шкіри і слизових оболонок, порушенням

функції внутрішніх органів, зниженням вмісту Нв в крові, еритроцитів і гематокриту, розвитком гіпоксії тканин. Чіткі критерії анемії у новонароджених є варіабельними, залежать від терміну гестації, маси тіла при народженні, постнатального віку дитини та етіопатогенетичних чинників розвитку захворювання.

Відповідно до рекомендацій Американської академії педіатрії (США, 2010) дитині у віці від 0 до шести місяців необхідно 0,27 мг Fe щоденно для забезпечення оптимального росту і розвитку. Добові втрати Fe у здорового немовляти з випорожненнями, сечею, потом, нігтями і волоссям складають 0,1-0,5 мг. Вміст Fe в материнському молоці є низьким (0,2-0,5 мг/л) і характерною є незрілість механізмів всмоктування його в перші місяці життя. Однак засвоєння Fe є високим (до 50-60 %) за рахунок наявного в молоці лактоферину та наявності специфічних рецепторів на епітеліальних клітинах слизової оболонки кишечника. У новонароджених найбільш важливим органом, що відповідає за всмоктування Fe, є печінка, тому незрілість останньої супроводжується його дефіцитом.

Не дивлячись на високу засвоюваність мікронутрієнта, в організм надходить лише 0,1-0,2 мг/добу Fe, що є нижчим від потреби. Тому активні обмінні процеси, що протікають в організмі дитини, призводять до виснаження антенатального депо Fe до 4-6 місячного віку, і з цього часу організм залежний від екзогенного надходження Fe. Тривале (понад шість місяців) виключно грудне вигодовування навіть здорових народжених вчасно дітей є фактором підвищеного ризику розвитку ЗДС.

Етіологія анемії у новонароджених Причинами анемії у новонароджених можуть бути різноманітні захворювання і стани періоду новонародженості, які за механізмом розвитку анемії можна об'єднати в три групи.

1. Гостра або хронічна крововтрата: пре-, інтранатальна крововтрата: передлежання, передчасне відшарування плаценти, розрив або гематома пуповини, розріз плаценти при операції кесаревого розтину, компресія пуповини з блокадою венозного повернення, фето-материнська, фето-плацетарна і фето-фетальна трансфузії, Vasa praevia. *Неонатальні кровотечі* (гастроінтестинальні, внутрішньочерепні, ретроперитонеальні, наднирникові, кровотечі при порушенні зсідання крові), пов'язані часто з пологовою травмою, гіпоксією, пологами в сідничному передлежанні, незрілістю, народженням двійнят, розривом печінки і селезінки, виразково-некротичним ентероколітом, кровотечею з пупка. *Ятрогенна крововтрата* обумовлена великою кількістю лабораторних обстежень і виникає при заборі крові в середньому > 1 мл/кг м.т. /добу або 10% об'єму циркулюючої крові (ОЦК) протягом 48 годин. Ризик анемії від ятрогенної крововтрати зростає зі зменшенням терміну гестації: 1 мл крові, взятої у дитини з масою тіла < 1000 г, відповідає втраті 70 мл крові у дорослого. Кожний 1 мл забраної крові відповідає втраті 0,35 – 0,5 мг заліза при рівні Нв 100 – 150 г/л.

II. Редукований гемопоез: вроджені та набуті інфекції (передусім краснуха і парвовірус), анемія Blackfan-Diamond, вроджена лейкемія, пухлини, остеопетроз (вроджений сімейний остеосклероз), недостатність заліза та фолієвої кислоти, вплив препаратів, фізіологічна анемія або анемія передчасно народжених дітей.

III. Гемоліз: резус-, АВ0-несумісність, незначна несумісність за іншими факторами (с, Е, Kell, Duffy), мембранопатії (сфероцитоз, еліптоцитоз, стоматоцитоз) та ензимопатії (дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – Г-6-ФДГ, піруваткінази, 5-нуклеотидази, глюкози-фосфату ізомерази) еритроцитів, АВ0-еритробластоз, гемоглобінопатії (таласемія, альфа- і гама-ланцюгові структурні аномалії), вплив медикаментів (пеніциліни, цефалоспорини), автоімунні захворювання матері (гемолітична анемія, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак) тощо. Причинами набутого гемолізу можуть бути: інфекції, дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові (ДВЗ-синдром), недостатність вітамінів К та Е, інші дефіцитні анемії, мікроангіопатії (кавернозна гемангіома, стеноз ниркової артерії, виражена коарктація аорти).

Для розвитку анемії у немовлят і дітей раннього віку має значення неправильне харчування матері (передусім дефіцит вітамінів, білку, голодування).

Клініка анемії є варіабельною і залежить від виду анемії та ступеня її важкості. Блідість шкіри і слизових оболонок виявляють при дефіцитній анемії та анемії внаслідок крововтрати. Жовтяниця вказує на гемоліз: системний (при несумісності по АВ0-системі, дефіциті Г-6-ФДГ) або локальний (при розпаді секвестрованої крові – крововиливи, кефалогематома).

Частими є порушення серцево-судинної та дихальної систем: тахікардія, поява функціонального систолічного шуму, тахіпное, поверхневе дихання. Виражені серцево-судинні розлади є характерними для гострої крововтрати: порушена периферична перфузія, сповільнене капілярне наповнення (> 3 сек.), артеріальна гіпотензія, пульс слабкого наповнення, тахі- або брадикардія, ціаноз, блідість, дихальний дистрес, ацидоз. Клінічні дані хронічної крововтрати більш стерті (табл.44).

Таблиця 44

Диференційна діагностика гострої та хронічної крововтрати у новонароджених (А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев, 2013)

Характеристики	Гостра крововтрата	Хронічна крововтрата
Зовнішній вигляд	Блідість, підвищена тривожність	Блідість, дитина адаптована до анемії
Серцево-судинна система	Тахікардія, слабкий пульс, низький артеріальний тиск (АТ)	Норма. Рідко можливі застійна СН з гепатомегалією,

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

		нормальний або підвищений АТ
Органи дихання	Тахіпноє (не потребує дотації кисню)	Норма. Рідко можливе тахіпноє з потребою кисневої терапії, якщо є застійна СН
Вміст гемоглобіну в крові	Може бути в нормі; знижується через 24 год.	Знижений при народженні
Морфологія еритроцитів	Макроцитарні нормохромні	Мікроцитарні гіпохромні
Вміст заліза	Норма	Може бути низьким

Гепатоспленомегалія може бути при гемолізі, сепсисі, серцевій недостатності (СН). Гематоми, екхімози або петехії припускають наявність геморагічних розладів; вроджені вади можуть вказувати на синдром пригнічення кісткового мозку.

При анемії спостерігається зниження активності ферментів травного тракту – розвивається синдром вторинної мальабсорбції. За наявності у дитини дефіциту маси тіла необхідно виключити білково-дефіцитну анемію, при синдромі мальабсорбції – муковісцидоз, при резекції тонкого кишечника – В₁₂-дефіцитну анемію.

Анемія подовжує залежність дитини від кисню, погіршує перебіг основного захворювання за рахунок гіпоксії, клінічними маркерами якої можуть бути: підвищена рухова активність або адинамія, втомлюваність під час смоктання, знижене толерування їжі, зменшений приріст маси тіла, тахіпноє, тахікардія, поява епізодів апное і/або брадикардії, зростання в крові лактату і пірувату. У новонароджених дітей встановлено кореляцію між ДЗ та розвитком епізодів гіпоглікемії. ДЗ може призводити до зменшення всмоктування цинку. Враховуючи неспецифічність клініки, легка та середньої тяжкості форми анемії часто діагностуються випадково або із запізненням.

Діагностика. Вивчення сімейного та акушерського анамнезу дозволяє діагностувати спадкові захворювання крові та виявити перинатальні фактори ризику анемії. Діагностично значимими є наявність анемії, жовтяниці, спленектомії, жовчнокам'яної хвороби у близьких родичів. Детальне фізикальне обстеження має на меті виявлення клініки крововтрати, шоку, гіпербілірубінемії, анемії. Загальними лабораторними критеріями анемії є зниження вмісту Hb, еритроцитів в крові та зниження Ht (табл.45).

Пороговий рівень гемоглобіну, що використовується для діагностики анемії

Вік дитини	Рівень гемоглобіну, г/л
0-14 днів	> 145
15-28 днів	> 120
1-6 міс	> 110

Лабораторне обстеження при анемії поєднує: загальний аналіз крові, кількість ретикулоцитів, вміст білірубіну та його фракції у сироватці крові, групову та резус-приналежність (Rh) дитини, сумісність крові матері та дитини.

Крововтрата проявляється зниженим або нормальним Ht, підвищеною або нормальною кількістю ретикулоцитів і нормальним вмістом білірубіну (за виключенням внутрішньої кровотечі). Гостра крововтрата супроводжується зменшенням ОЦК та розвитком шоку, надалі в результаті гемодилуції буде зменшуватись вміст Hb та Ht. При хронічній втраті крові ОЦК залишиться в нормі, зросте кількість ретикулоцитів, буде низьким Ht; клінічними проявами будуть блідість, легкі дихальні розлади, дратівливість.

Діагностичними критеріями редукованого гемопоєзу є знижений Ht, зменшена кількість ретикулоцитів і нормальний рівень білірубіну. Для гемолізу характерними є знижений Ht, підвищена кількість ретикулоцитів і підвищений вміст білірубіну у сироватці крові; клінічно виявляють блідість, жовтяницю та гепатоспленомегалію.

У хворих на ЗДА виявляють: зниження гемоглобіну, низький вміст заліза в сироватці крові, гіпохромію еритроцитів, мікроцитоз, анізоцитоз, пойкилоцитоз, зменшення об'єму еритроцитів, зниження КП < 0,8, порушення ферментативних процесів в еритроциті. Обов'язковим є контроль показників коагуляції, кислотно-основного стану, рівня глюкози крові (гіпоглікемія є частим супутником анемії у новонароджених дітей). Також проводиться обстеження на наявність вірусної та бактеріальної інфекції.

В процесі диференційної діагностики інформативними є наступні дослідження: проба Кумбса (пряма з кров'ю дитини та непряма з кров'ю матері) при ознаках гемолізу, виключення заковтування материнської крові (тест Апта) при шлунково-кишковій кровотечі, виявлення фетальних клітин в материнській циркуляції при ознаках фето-материнської трансфузії (за методикою Клайхауер-Бетке). При підозрі на гіпоплазію чи пухлину проводиться пункція кісткового мозку з подальшим вивченням мієлограми (табл.46). Дослідження активності еритроцитарних ферментів дозволяє виявити природжені дефекти еритроцитів. Ультразвукова діагностика (УЗД) органів черевної порожнини, нейросонографія та ехокардіографія є інформативними для діагностики внутрішніх кровотеч та крововиливів.

**Диференційно-діагностичні критерії анемії у новонароджених
(Джон П. Клоерті, Еріок Ейхенвальд, Енн Р. Старк, 2010)**

Ретикулоцити	Білірубін	Тест Кумбса	Морфологія еритроцитів	Діагностичні можливості
Норма або ↓	Норма	Негативний	Норма	Фізіологічна анемія зрілих, передчасно народжених немовлят; Вроджена гіпопластична анемія; інші
Норма або ↑	Норма	Негативний	Норма	Гостра крововтрата (фетоматеринська, плацентарна, пуповинна, крововилив у немовляти)
↑	↑	Позитивний	Гіпохромні мікроцити Сфероцити	Хронічна фетоматеринська трансфузія Імунний гемоліз (несумісність групи крові або материнські автоантитіла)
Норма або ↑	↑	Негативний	Сфероцити Еліптоцити Гіпохромні мікроцити Голкоподібні еритроцити Шистоцити і фрагменти еритроцитів «Надкушені» клітини (тільця Хайнца) Норма	Спадковий сфероцитоз Спадковий еліптоцитоз Синдром альфа- або гаматаласемії Дефіцит піруваткінази ДВЗ-синдром, мікроангіопатичні процеси Дефіцит Г-6-ФДГ Інфекції; закритий крововилив (кефалогематома)

Профілактика анемії зводиться до: покращення загального стану здоров'я жінок репродуктивного віку та вагітних жінок; профілактики та своєчасної корекції анемії у вагітної жінки, профілактики передчасних пологів - сприяє нагромадженню організмом плода антенатально достатньої кількості заліза в депо. ДЗ під час вагітності має негативний вплив на повноцінний розвиток плода та дитини у перші два роки життя. В постнатальному періоді

важливими в профілактиці анемії є адекватний догляд, раціональне харчування, попередження переохолодження, корекція дихальних порушень, профілактика і своєчасне лікування супутньої патології. Оптимальним для забезпеченням добових потреб білка, Fe, вітамінів та мікроелементів є грудне вигодовування, в іншому випадку – адаптовані суміші з підвищеним вмістом заліза (2 мг/кг м.т./добу) та низьким вмістом ліноленової кислоти. Раціональне харчування матері є важливим для забезпечення збалансованого вмісту нутрієнтів в грудному молоці. Необхідно пам'ятати, що всмоктування гемового Fe з яловичини складає 17-22 %, тоді як всмоктування негемового Fe з фруктів – всього лише 2-3%. Гальмують всмоктування Fe - бобові, чай, кава, горіхи, молочні продукти; сприяють всмоктуванню негемового Fe аскорбінова, молочна кислоти, продукти з м'яса та риби. Згідно проведених досліджень (США, 2010), рівень Fe в грудному молоці відповідає нормальному інтервалу лише в 30,7 % випадків, тому доцільним є збагачення грудного молока доступними препаратами або профілактичне призначення залізовмісних препаратів.

Препарати Fe профілактично можна не призначати здоровим вчасно народженим дітям, якщо дитина засвоює не менше 100 мл/кг м.т. молока в добу, раціон харчування матері є повноцінним та відсутні симптоми ДЗ та ЗДА у матері і дитини.

У другому півріччі життя профілактика анемії здійснюється шляхом своєчасного введення продуктів прикорму, які містять Fe, фолієву кислоту тощо. Важливим кроком в профілактиці анемії є мінімізація забору крові для лабораторних досліджень у хворих новонароджених за рахунок запровадження в практику мікрометодик та відмови від частого рутинного контролю великої кількості показників. Профілактичне призначення препаратів Fe дітям з групи ризику розвитку ЗДА наприкінці першого місяця життя (доза 0,5-2 мг/кг). Введення екзогенного Fe до 10-14 тижнів життя не підвищує найнижчий рівень Hb, але воно депонується для подальшого використання та попереджує пізніший ДЗ.

Профілактика анемії у передчасно народжених немовлят включає наступне: дотації білка з метою забезпечення 3,0-3,5 г/кг м.т./добу зменшують ймовірність анемії; адекватний догляд, профілактика і лікування рахіту, ГРВІ, постнатальної гіпотрофії та інших захворювань; своєчасне призначення препаратів Fe передчасно народженим немовлятам (з урахуванням світових стандартів): 2-3 мг/кг м.т./добу для дітей з масою тіла при народженні < 1500 г і 2 мг/кг м.т./добу для дітей з масою тіла при народженні 1500-2499 г; з і з 2-6 тижня життя (дітям з надзвичайно малою масою тіла при народженні – з 2-4 тижня життя) за умови досягнення добового об'єму ентерального харчування \geq 160 мл/кг м.т./добу. Згідно багатьох досліджень, раннє застосування препаратів тривалентного заліза (з двох тижнів життя) у передчасно народжених дітей є більш ефективним, аніж початок лікування після 4-тижневого віку. Рекомендовано враховувати

вміст заліза в сумішах і збагаченому грудному молоці. У дітей, які отримують лікування рл-ЕПО, може бути підвищена потреба в залізі – 6-8 мг/кг м.т./д. Дітям після двох і більше гемотрансфузій немає необхідності призначати препарати Fe без визначення вмісту Фн в сироватці крові (вміст Фн нижче верхньої границі норми є показанням до профілактичного призначення Fe). Препарати Fe призначають до кінця першого року життя, а в окремих випадках – до 15 місяців хронологічного віку; вітамін Е (15-25 МО водорозчинної форми) призначаємо до досягнення дитиною 38-40 тижнів постконцептуального віку; ретельне диспансерне спостереження з метою контролю показників крові та своєчасної корекції дози Fe при потребі; призначення рл-ЕПО для профілактики анемії залишається дискусійним.

Лікування. У випадку гострої крововтрати першочерговим завданням лікування є усунення гіповолемії та нормалізація гемодинаміки. Показано якнайшвидше відновлення ОЦК шляхом болюсного введення 0,9% розчину натрію хлориду в дозі 10-20 мл/кг м.т., у випадку масивної крововтрати – 5% розчину альбуміну в дозі 5-20 мл/кг. Після нормалізації артеріального тиску проводять інфузію розчинів 0,9% натрію хлориду, 10% глюкози.

Трансфузію компонентів крові проводять після нормалізації ОЦК відповідно до показань. Респіраторна терапія (оксигенотерапія, допоміжна чи штучна вентиляція легень) дозволяє зменшити прояви гіпоксії до відновлення рівня Hb та кількості еритроцитів.

При гемолітичній анемії терапія має бути спрямована на усунення причин гемолізу, профілактику ниркової недостатності та корекцію зниженого Hb.

Фізіологічну та дефіцитну анемії лікують консервативно шляхом збільшення забезпечення Fe та вітамінами. В грудному віці харчовий раціон обмежений, тому ДЗ частіше коригується збагачувачем грудного молока сумішшю PreNAN FM 85, яка окрім збагачення Fe (1,7 мг Fe в 1 пакетику) забезпечує додаткове надходження енергії білка, мінералів, вітамінів і є ефективною та безпечною. Також використовуємо препарати Fe. У випадку штучного чи змішаного вигодовування (в тому числі передчасно народжених немовлят) перевагу надають збагаченим Fe сумішам: Хумана О-ГА (Хумана GmbH) – 1,2 (12 мг/л); Пре Нан (Нестле) – 1,0 (10 мг/л); Фрісопре (Фризленд Фудо) – 0,78 (7,8 мг/л); Нутрілон «Передчасний догляд» (Нутріція) – 1,4 (14 мг/л); Сімілак «NeoSure» – 1,3 (13 мг/л) заліза.

Препарати Fe призначають перорально в дозі 4-6 мг/кг м.т./добу, якщо дитина засвоює більше 50% об'єму харчування. Тривалість лікування складає 3-6 міс.. Застосовувати препарати Fe рекомендовано між годуваннями. При порушенні всмоктування Fe в шлунково-кишковому тракті виникає необхідність парентерального введення препаратів Fe (внутрішньовенно). Але даний спосіб введення Fe провокує вивільнення

вільної його форми із зв'язку з Фн і подальшим розвитком окисного стресу. Рекомендується уникати внутрішньовенного введення препаратів Fe.

Критерії ефективності лікування: збільшення кількості ретикулоцитів (6-10-й день лікування); достовірне підвищення рівня Hb та еритроцитів; нормалізація клініко-лабораторних показників є поступовою (табл. 47).

Таблиця 47

**Клінічні і терапевтичні ефекти феротерапії та час їх виникнення
(Пясецька Н.М., 2015)**

Час після введення препаратів заліза	Характер відповіді
12-24 годин	Активация внутрішньоклітинних залізо-залежних ферментів Покращення загального стану
36-48 годин	Початкова відповідь кісткового мозку, еритроїдна гіперплазія
48-72 години	Ретикулоцитоз з піком на 5-7-й день підтверджує ефективність лікування
4-30 днів	Підвищення рівня Hb і його нормалізація від початку терапії залежить від ступеня тяжкості анемії. Нормалізація рівня Hb не є критерієм усунення ДЗ
1-3 місяці	Поповнення запасів заліза. Курс призначення препаратів заліза має складати не менше 3-х місяців

Оскільки в організмі людини відсутні фізіологічні механізми виведення надлишку Fe, важливим є адекватний підбір та своєчасна корекція дози Fe для попередження передозування, зменшення ймовірності побічних реакцій та ускладнень. Підвищене надходження Fe може підвищувати ризик виникнення інфекцій, затримки фізичного розвитку, негативно впливати на абсорбцію та метаболізм інших мінералів. Вивчається потенційний ризик стимуляції утворення вільних радикалів з наступним ураженням очей (ретинопатія), легень (бронхолегенева дисплазія – БЛД), мозку (перивентрикулярна лейкомаляція), особливо при застосуванні простих солей Fe.

Додатково призначають фолієву кислоту 25 - 50 мкг/добу, токоферолу ацетат 15-25 МО/добу, вітаміни групи В, ретинолу ацетат, аскорбінову кислоту, мікроелементи (цинк, мідь, марганець).

У дітей другого півріччя життя анемію легкого ступеня можна коригувати шляхом збагачення харчового раціону продуктами, які містять Fe, фолієву кислоту, вітаміни. При неефективності корекції дієтою та наявності анемії важкого ступеня рекомендують ентеральне чи парентеральне призначення препаратів Fe та вітамінів протианемічної дії.

Особливості трансфузії компонентів крові у новонароджених

Показання щодо трансфузії еритроцитів є дещо неоднозначними, рішення повинно прийматись індивідуально з урахуванням гестаційного та постконцептуального віку дитини, клінічного стану та згоди батьків.

Найбільш прийнятними є наступні рекомендації щодо трансфузії еритроцитів. Для вчасно народжених дітей в перші доби життя: Ht венозний < 35%, штучна вентиляція легень (ШВЛ) і/або потреба в оксигенотерапії; підтримка Ht > 40% може бути необхідною у немовлят з тяжким легенеvim або серцево-судинним захворюванням; клінічні критерії гіповолемії (знижена периферична перфузія, час заповнення капілярів > 3 сек., колабовані вени, зниження центрального венозного тиску – ЦВТ, пізнім симптомом є зниження артеріального тиску), симптоми шоку при втраті близько 25% ОЦК (20 мл/кг).

Не показана трансфузія при рівнях Hb > 120 г/л, Ht > 30% та відсутності кисневої залежності.

Для передчасно народжених дітей впродовж всього періоду захворювання або при порушенні адаптації

Перший тиждень життя – Ht ≤ 35% (Hb ≤ 100 г/л), ШВЛ і/або потреба в кисні > 30%; другий тиждень життя – Ht ≤ 30 % (Hb ≤ 90 г/л), спонтанне дихання, але потреба в кисні > 30 % та/або брадикардія; третій тиждень життя – Ht ≤ 25% (Hb ≤ 80 г/л), ШВЛ і/або недостатній приріст маси тіла (< 10 г/добу).

Для новонароджених, в котрих є потреба у ШВЛ та/або пресорної підтримки, та центральний Ht є ≤ 35 % (Hb ≤ 100 г/л). Для новонароджених на додатковому кисні, які не потребують ШВЛ, якщо центральний Ht є ≤ 25 % (Hb ≤ 80 г/л) і наявний один або більше симптомів із наступних: а) ≥ 24 год. тахікардії (ЧСС > 180) або тахіпное (ЧД > 80); б) підвищена потреба в кисні за попередні 48 год (4-кратне збільшення потоку через канюлі або зростання назального СРАР ≥ 20%); в) приріст маси тіла < 10 г/кг/добу за попередні чотири доби при споживанні 100 ккал/кг/добу; г) збільшення частоти або тяжкості апное і брадикардії (більше 10 нападів або ≥ 3 нападів, які потребували вентиляції мішком); д) необхідність хірургічного втручання; е) слабкість смоктання.

Для новонароджених без клінічних проявів анемії, якщо центральний Ht є ≤ 20 % (Hb ≤ 70 г/л), кількість ретикулоцитів – < 2%. При ознаках активного ретикулоцитозу еритроцити можна не переливати.

Для новонароджених з кумулятивною втратою крові ≥ 10% за 72-годинний період за наявності захворювань серця і дихальної системи та потреби подальшого взяття крові. Якщо трансфузія не проводиться, то поповнення ОЦК здійснюється за рахунок 0,9% розчину натрію хлориду, альбуміну.

Дітям з «фізіологічною» анемією трансфузії еритроцитів не показані, їх проводять у випадку появи ознак тканинної гіпоксії.

Терапія має починатись при наявності двох контрольних рівнів венозного Ht.

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Важливо: Ht має визначатись у венозній крові (велика венозно-капілярна різниця при анемії, поліцитемії); швидке зниження Ht є більш небезпечним, ніж стабільно низькі рівні; точнішим є Ht, визначений при центрифугуванні, ніж розрахований в лабораторії.

Контроль Ht проводиться в здорових новонароджених при рівнях < 40 або > 60%, при госпіталізації в стаціонар, через добу після народження у кожної хворої дитини, через 4 год. після трансфузії еритроцитів.

Трансфузії компонентів крові проводяться за дуже строгими показаннями в зв'язку з ризиком передачі інфекцій: цитомегаловірус (CMV), ВІЛ, гепатити В і С (табл.48). Крім того, необхідно пам'ятати, що трансфузія є лише замісною терапією та пригнічує синтез ЕПО.

Новонароджені мають отримувати CMV - негативні еритроцитарні компоненти з терміном зберігання не більше 3-7 днів, щоб гарантувати адекватні рівні 2,3-ДФГ.

Більшість клінік Європи та США для неонатальних трансфузій використовують тільки опромінену кров (до 14 днів після опромінення). Особливо важливим це є для передчасно народжених (з масою < 1200 г) та новонароджених з імунодефіцитними захворюваннями. Зменшений ризик інфікування при трансфузії заморожених еритроцитів.

Таблиця 48

Переваги та недоліки компонентів крові і кріопреципітату (Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте, 2011)

Компонент / Препарат	Переваги	Недоліки
Еритроцитвмістні компоненти	Тестована : ВІЛ, гепатити В+С Ht ~60% Велика киснева ємність Помірне об'ємне навантаження	Не містить фактори згортання крові, тромбоцити, імуноглобуліни
Тромбоконтрат	Тестована: ВІЛ, гепатити В+С	Неможливо розрахувати кількість тромбоцитів
Свіжозаморожена плазма	Тестована: ВІЛ, гепатити В+С Можна створити запаси Містить фактори згортання Більш тривала циркуляція в судинному руслі порівняно з альбуміном	Не володіє кисневою ємністю Відсутня вірусна інактивація При певних умовах містить анафілотоксини Не є препаратом першого вибору для заміщення об'єму

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Кріопреципітат	Містить фібриноген, фактори VIII, XIII Має гемостатичну дію при гіпофібриногенемії, гемофілії та хворобі Віллебранда	Відсутня вірусна інактивація Алергічні реакції: озноб, кропив'янка, гіпертермія, рідко - анафілактичні реакції З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювота Утворення антитіл до VIII фактора
----------------	---	---

Зберігати компоненти крові необхідно в холодильнику, перед введенням зігріти до 37°C. Перевірити групу, Rh-належність донора та реципієнта, термін придатності компоненту крові, цілісність контейнеру, зовнішній вигляд, провести всі проби. В невідкладних випадках можна використовувати 0(I)Rh(-) еритромасу. Після відкриття флакону перелити компоненти чи препарати крові протягом 6 год.. Після переливання залишки трансфузійного середовища зберігають протягом 24 годин при температурі +4°C. Документувати згоду на переливання, наявність ускладнень та реакцій.

Вимоги до техніки переливання компонентів крові: для трансфузії використовують тільки окремий доступ; не рекомендується здійснювати переливання через катетер; використання лейкоцитарних фільтрів зменшує частоту ускладнень; заборонено змішувати компоненти/препарати крові з медикаментами та інфузійними розчинами, одночасне введення з розчинами глюкози спричиняє гемоліз еритроцитів.

Знизити ризик інфікування при потребі повторних трансфузій можна шляхом переливання від одного донора, проте в даному випадку можлива сенсibilізація організму. Така тактика є рекомендованою у немовлят з надзвичайно малою масою тіла при народженні.

Необхідний об'єм трансфузії еритроцитарної маси можна розрахувати за формулою:

$$\frac{\text{М.т. (кг)} \times \text{ОЦК/кг} \times (\text{належний Ht} - \text{фактичний Ht})}{\text{Ht еритроцитарної маси (60\%)}}$$

або ж орієнтуватися на рівень Ht крові: 1 мл/кг м.т. еритроцитарної маси або 2 мл/кг м.т. цільної крові підвищує рівень Ht на 1 % (табл.49).

Таблиця 49

Нормальний рівень ОЦК у зрілого новонародженого (І. Алексєєнко, 1996)

Вік	ОЦК, мл/кг*
1 доба	102-105
2 доби	95-90

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

3-4 доби	85-80
5 діб	83-80
10 діб	78-75
1 місяць	78-75
1 рік	68-65
Дорослий	64-62

*У передчасно народжених немовлят показник ОЦК на 5 мл/кг є більшим порівняно з народженими вчасно.

При гіповолемічному шоку переливають еритроцитарну масу в дозі 20 мл/кг м.т. впродовж 30 – 60 хвилин. В інших випадках, як правило, не більше 10 мл/кг м.т. впродовж 4-х год.. Швидкість трансфузії у новонароджених дітей не повинна перевищувати 3 мл/кг/год.. При потребі переливання в дозі 15-20 мл/кг м.т. необхідно розділити їх на два введення. При венозному Ht < 30% – повторне переливання еритроцитарної маси. Новонародженим з тяжкою анемією, які мають загрозу перевантаження кровообігу при звичайній трансфузії необхідного об'єму еритроцитарної маси, доцільно провести ізоволемічну обмінну трансфузію.

Свіжозаморожену плазму крові (СЗП) не використовують для поповнення ОЦК, показанням до її переливання є тільки дефіцит факторів зсідання крові. В даному випадку використовують також кріопреципітат.

Ускладнення та реакції на трансфузію компонентів/препаратів крові. Переливання інфікованої крові може спричинити розвиток септичного шокового синдрому. Особливо потрібно виділити небезпеку інфікування вірусними гепатитами В і С, CMV та ВІЛ-інфекцією. У новонароджених, яким проводилась трансфузія крові, існує ризик внутрішньочерепного крововиливу, СН, набряку легень. Підвищення середнього тиску в дихальних шляхах (MAP) > 2 см води або підвищення відсотку кисню (FiO₂) > 15%, які виникають через 6 годин і можуть тривати до 18 годин після трансфузії, вказують на посттрансфузійне легеневе ушкодження. Дані про підвищення ризику розвитку БЛД у передчасно народжених немовлят після трансфузії еритроцитарної маси потребують додаткових досліджень – фактором підвищеного ризику БЛД може бути як анемія з притаманною їй гіпоксією, так і посттрансфузійне пошкодження легеневої тканини (TRALI – синдром). У немовлят з БЛД, ускладненою СН, переливання, як правило, проводять на фоні стимуляції діурезу фуросемідом з метою запобігання значного збільшення ОЦК. Важливо пам'ятати про те, що еритроцитарна маса і СЗП мають рівень рН близько 6,6 і містять глюкозу, що може спричиняти відхилення даних показників після переливання. Швидка трансфузія асоціюється з порушенням вітальних функцій, у передчасно народжених дітей може спричинити гіпокальціємію або гіпоглікемію. Ризик гіпоглікемії зростає у немовлят, яким проводиться парентеральне харчування в режимі гіпераліментації; в таких випадках не рекомендується відмінити надовго інфузію глюкози. Профілактику (у випадку використання

цитратної крові) та лікування гіпокальціємії проводять 10% розчином кальцію глюконату в дозі 1-2 мл/кг м.т. протягом 5 хв., при потребі дозу повторити через 10 хв. Ускладненнями трансфузії у передчасно народжених немовлят можуть бути також персистенція артеріальної протоки як наслідок волемічного переважання, гемосидероз і цироз печінки в результаті переважання залізом, порушення балансу електролітів, пригнічення продукції ендogenous еритропоетину, зменшення спорідненості до кисню гемоглобіну дорослих (HbA легше віддає кисень, що може спричинити деякий токсичний вплив, зокрема ретинопатію передчасно народжених), короткотривалий ефект з можливим рецидивом анемії. Серед ускладнень можливі також метаболічні порушення (гіперкаліємія, ацидоз, гіперкапнія), вираженість яких є прямо пропорційною тривалості зберігання препаратів крові, які переливають; пригнічення власного еритроцитопоезу; імунодепресивна дія – пригнічення продукції ІЛ-2, необхідного для активації В- і регулювання функції Т-лімфоцитів. Гострі гемолітичні реакції виникають рідко (обумовлені материнськими антитілами в плазмі новонародженого або гемолізом алогенних еритроцитів). Характерними є зміни вітальних функцій і червоне забарвлення сечі, раптове зниження Ht. Наявність несумісності можна підтвердити шляхом проведення повторних проб. Лікування у випадку виникнення гемолітичної реакції передбачає інфузійну терапію, при потребі з вазопресорами для профілактики ниркової недостатності, відновлення Ht за допомогою сумісних еритроцитів. Негемолітичні реакції, викликані алергічною чи неспецифічною реакцією на білкові антигени чи фрагменти лейкоцитів (реакція «трансплантат проти живителя», сенсibilізація організму). Клінічно вони проявляються змінами вітальних функцій, порушенням температури тіла, висипаннями, шумним диханням. Даний вид реакції підтверджує наявність сумісності при повторних пробах. Лікування передбачає симптоматичну терапію, подальше використання препаратів крові, бідних на плазму і лейкоцити. Гіпотермія (трансфузія холодної крові) або гіпертермія і ефекти теплового ушкодження еритроцитів (гемоглобінурія, гемоглобінемія, гіпербілірубінемія, анемія) при трансфузії перегрітої крові. Ускладнення в багатьох випадках пов'язані з порушенням техніки зберігання, транспортування та переливання препаратів крові, тому суворе дотримання протоколу трансфузії запобігає їх розвитку.

Анемія передчасно народжених дітей

У передчасно народжених дітей виділяють два варіанти анемії – ранню (гіпорегенаторну), яка виникає у перші два місяці життя, і пізню (залізодефіцитну), що виникає у віці 3-6 місяців.

Рання анемія передчасно народжених дітей

Частота ранньої анемії серед передчасно народжених дітей в Україні становить 55,2%. Ступінь важкості ранньої анемії є обернено пропорційним гестаційному віку дитини. У новонароджених з терміном гестації < 31

тижня та масою тіла < 1500 г частота анемії сягає 75-100%. Зниження рівня гемоглобіну у передчасно народжених дітей відбувається швидше і сильніше (табл.50), що пов'язано з більш коротким терміном життя еритроцитів (має місце затримка зміни типів гемоглобіну – синтез HbF триває до 40 тижнів постконцептуального віку, підвищення спорідненості HbF до кисню на тлі незрілості антиоксидантного захисту зумовлює більшу вразливість еритроцитів до окисного стресу) та, ймовірно, більш низьким рівнем продукції еритропоєтину (продукується в печінці, кисневі рецептори якої менш чутливі до гіпоксії) і розведенням його в збільшеному об'ємі крові. Якщо зрілими новонародженими ЕПО продукується при рівні Hb 100-119 г/л, то передчасно народженими – при 70-90 г/л. Це відображає менші потреби в кисні у передчасно народжених дітей.

Таблиця 50

**Зміни нормального рівня гемоглобіну у передчасно народжених дітей
(за M.Williams і співавт., 1975)**

Маса тіла при народженні, г	Рівень гемоглобіну (г/л) залежно від віку (тижні)				
	2	4	6	8	10
800-1000	160 (148-172)	100 (68-132)	87 (70-102)	80 (71-98)	80 (69-102)
1001-1200	164 (141-187)	128 (78-153)	105 (72-123)	91 (78-104)	85 (70-100)
1201-1400	162 (136-188)	134 (88-162)	109 (85-133)	99 (80-118)	98 (84-113)
1401-1500	156 (134-178)	117 (97-137)	105 (91-119)	98 (84-120)	99 (84-114)
1501-2000	156 (135-177)	110 (96-140)	96 (88-115)	98(84-121)	100 (86-118)

Маса еритроцитів є нижчою та менший початковий Ht при однакових рівнях Hb порівняно з вчасно народженими немовлятами. Швидкий ріст також вимагає більш інтенсивного утворення еритроцитів, а КМ, де відбувається кровотворення, є ще незрілим. Має місце дефіцит вітаміну E, запаси Fe в ретикулоендотеліальній системі є значно меншими, тому швидше виснажуються. Крім того, хворим новонародженим постійно проводять забір крові для лабораторних аналізів. Все це призводить до розвитку анемії передчасно народжених немовлят, яка є загостренням фізіологічної анемії новонароджених.

Патологія перинатального періоду підвищує ризик виникнення та ступінь важкості анемії: материнськими факторами ризику є екстрагенітальна патологія і гестози; факторами ризику з боку дитини є малий гестаційний вік, інфекції перинатального періоду, тяжка асфіксія при

народженні, внутрішньошлунковий крововилив III-го ступеню, тривала оксигенотерапія.

Гематологічна характеристика ранньої анемії: нормоцитарна, нормохромна; анізоцитоз, поїкілоцитоз; величина Ht – від 0,20 до 0,30; зменшення кількості ретикулоцитів (< 1 %), низький вміст ЕПО в сироватці крові.

Клініка ранньої анемії

Виділяють три ступені важкості ранньої анемії (за А.І. Хазановим, 1986): I ступінь – зниження Hb до 100-85 г/л, зменшення кількості еритроцитів до $2,5 \times 10^{12}$ / л; II ступінь – Hb 84-70 г/л, кількість еритроцитів на рівні $2,0 - 2,5 \times 10^{12}$ / л; III ступінь – зниження Hb < 70 г/л, кількості еритроцитів – $\leq 2,0 \times 10^{12}$ / л.

Компенсаторна реакція організму «здорових» передчасно народжених немовлят на зниження вмісту кисню у тканинах поєднує: активізацію діяльності серця (тахікардію до 160-180/хв.); підвищення газообміну в легенях (тахіпноє до 60-80/хв.); перерозподіл крові (централізацію кровообігу, що обумовлює блідість шкіри, зниження м'язового тону та рухової активності); зниження інтенсивності обміну речовин та уповільнення приросту маси тіла.

У передчасно народжених немовлят із респіраторним дистрес-синдромом розвиток анемії можна спрогнозувати за вмістом сечовини та креатиніну, загального білка крові, а також за вмістом мікроелементів у сироватці крові та сечі. Проте дослідження мікроелементів є недоступним для рутинного використання в клінічній практиці.

Наслідками тяжкої анемії у передчасно народжених немовлят є: хронічна гіпоксія; метаболічний ацидоз; тахікардія, брадикардія, апное; уповільнене збільшення маси тіла; персистування артеріальної протоки; загострення перебігу БЛД; гастроінтестинальні розлади (сповільнення евакуації вмісту шлунка, некротичний ентероколіт).

Лікування ранньої анемії. Призначення препаратів заліза, токоферолу, ретинолу, ціанокобаламіну, фолієвої та аскорбінової кислот, мікроелементів (цинку, міді, марганцю). Препаратом вибору у дітей перших місяців життя, згідно відомих на сьогоднішній день результатів досліджень, є препарати тривалентного заліза на основі гідрооксид-полімальтозного комплексу (ГПК). Останній, на відміну від простих солей заліза, не має прооксидантних властивостей і не виділяє залізо у вигляді вільних іонів, має значно кращу переносимість з боку шлунково-кишкового тракту. При наявності показань проводиться трансфузія препаратів крові. Альтернативою трансфузії у передчасно народжених немовлят є терапія препаратом рл-ЕПО. Даний метод лікування застосовується понад 15 років, проте не став рутинним. ЕПО-терапія має на меті знизити частоту і об'єм гемотрансфузій у немовлят з масою тіла < 1500 г після двох тижнів життя. Встановлено, що при застосуванні рл-ЕПО протягом перших двох тижнів

життя у немовлят підвищується гематокритне число, зростають показники еритроцитів, гемоглобіну і ретикулоцитів, хоча кількість трансфузій у перші два тижні не змінюється. Обов'язковою умовою для ефективної стимуляції еритропоезу є комбіноване застосування рл-ЕПО, препаратів заліза (6-8 мг/кг м.т./день; деякі автори рекомендують до 18 мг/кг м.т./добу, але необхідно пам'ятати про негативні наслідки передозування), вітаміну Е і фолієвої кислоти.

Показання до застосування цього методу залишаються дискусійними, рекомендації університету Каліфорнії (2010) є наступними: маса тіла при народженні ≤ 1250 г і гестаційний вік < 31 тижня при наявності всіх наступних вимог: надходження ≥ 50 ккал/кг м.т./день, з них більше половини ентерально; постнатальний вік понад шість днів, але постконцептуальний вік < 33 тижні; Ht $< 40\%$, або 40-50%, але знижується на 2% щодня; середній тиск в дихальних шляхах < 11 см води і $FiO_2 < 40\%$; Будь-яка дитина з масою тіла при народженні 1251 – 1500 г і втратою крові при діагностичних дослідженнях > 5 мл/кг м.т. в тиждень, в якій є вище перераховані критерії.

Критеріями виключення є важка інфекція, гемолітична анемія, серйозні вади розвитку та дизморфічні синдроми. Припинити лікування необхідно в 34 тижні постконцептуального віку. Передчасно народжена дитина з більшим терміном гестації та масою тіла при народженні, батьки якої відмовляються від трансфузії з релігійних чи інших переконань.

Вітчизняний протокол використання рл-ЕПО (β -епоетин, рекормон) у поєднанні з препаратами гемопоетичної дії у передчасно народжених дітей (Н.М. Пясецька, 2014): Рл-ЕПО вводять підшкірно або внутрішньовенно 250 од/кг м.т. разово три рази в тиждень, впродовж 3-6 тижнів (стандартна схема) або 500 од/кг м.т. двічі на тиждень впродовж 2-4 тижнів (індивідуальна схема). Усім дітям призначають препарати заліза (2-5 мг/кг на добу), токоферол (5-10 мг на добу), ретинол (1200 ОД на добу), фолієву (0,5-1 мг/кг м.т. на добу) та аскорбінову (25 мг на добу) кислоти. Забезпечення білка з харчуванням в дозі 3,0-3,5 г/кг. Мінімізація забору крові для лабораторних досліджень.

Критеріями включення у протокол є маса тіла при народженні < 1500 та гестаційний вік < 32 тижні.

Перевагами рл-ЕПО-терапії є зниження потреби в компонентах крові, запобігання реакцій та ускладнень, пов'язаних із гемотрансфузією.

Недоліками вказаної терапії є тривалий час до досягнення клінічного ефекту, помірне подразнення усіх пулів клітин (транзиторна реакція), потреба адекватного забезпечення білком, залізом, фолатами. Не доведено ефективність препарату щодо скорочення кількості трансфузій у дітей з масою тіла < 1000 г, тому доцільність застосування у них є дискусійною.

Відомі на сьогоднішній день наступні результати досліджень (огляд Кохрейна): призначення рл-ЕПО дозволяє зменшити частоту, але не

уникнути трансфузій еритроцитарної маси новонародженим; не впливає на збільшення або зменшення будь-яких неонатальних негативних наслідків, в тому числі смертності; раннє застосування препарату не рекомендоване, оскільки може збільшити ризик ретинопатії 3-4 ступеню. Віддалені наслідки застосування препарату не вивчалися.

Пізня анемія передчасно народжених дітей

Наприкінці другого місяця життя (після досягнення найнижчого рівня Hb) у здорових передчасно народжених немовлят відбувається активація власного еритроцитопоезу з підвищенням рівня Hb та збільшенням кількості еритроцитів. Але на фоні знижених фетальних запасів Fe поступово розвивається ДЗ і, як наслідок, ЗДА. Сприяючими факторами є дефіцит білка, ретинолу, токоферолу, фолієвої кислоти. Перші прояви пізньої анемії передчасно народжених дітей спостерігають на 3-4-му місяці життя з прогресуванням захворювання в другому півріччі. ДЗ в другому півріччі життя виявлено у 25% серед передчасно народжених немовлят, які отримували ентерально препарати Fe в дозі 2-4 мг/кг м.т./добу і мали високий рівень Фн.

Причини пізньої анемії: передчасні пологи; перинатальна крововтрата; перинатальні захворювання інфекційного та неінфекційного генезу; передчасне перетискання пуповини; висока інтенсивність метаболізму в постнатальному періоді з швидким виснаженням запасів Fe; недостатнє надходження Fe з харчуванням; ЕПО-терапія; знижена реутилізація ендogenous Fe.

Клініка. Виділяють три стадії клінічного перебігу пізньої анемії: *легка анемія:* зниження рівня Hb до 90-80 г/л, еритроцитів до $3,5-3,0 \times 10^{12}$ /л; в'ялість, дратівливість, зниження апетиту, помірна блідість шкіри, збільшення печінки на 2-4 см, гіпохромія; *середньої важкості:* зменшення вмісту Hb до 66 г/л, еритроцитів – до $2,8 \times 10^{12}$ /л; апатія, гіподинамія, значне зниження апетиту; шкіра суха, бліда; тахікардія, функціональний систолічний шум; *вяжка:* рівень Hb – < 66 г/л, кількість еритроцитів – $< 2,5 \times 10^{12}$ /л; наростає в'ялість, загальмованість; воскова блідість шкіри; гепатоспленомегалія, пастозність нижніх кінцівок; відсутність апетиту, схильність до закрепів; тріщини в куточках рота, ламкість нігтів і волосся.

Наслідком ЗДА є зниження функцій усіх ланок імунітету зі схильністю до частих інфекційних захворювань.

Гематологічна характеристика: зниження рівня Hb $\leq 100-70$ г/л, гіпохромія, мікроцитоз, анізоцитоз, поліхромазія, сидеропенія з компенсаторним збільшенням вмісту Tn; можливий ретикулоцитоз.

Лікування. Адекватне харчування із забезпеченням 3,0-3,5 г/кг м.т. білка. Препарати Fe всередину в дозі 3-5 мг/кг м.т. /добу при анемії легкого та середнього ступеня важкості або парентерально в дозі 10-30 мг/кг м.т./добу при важкому перебігу захворювання. Вітаміни антианемічної дії (ретинол, токоферол, фолієва та аскорбінова кислоти).

Диспансеризація. Після встановлення діагнозу контроль загального аналізу крові кожні 14 днів, після нормалізації показників – щомісяця до одного року, надалі – щоквартально три роки.

Прогноз є сприятливим за умови своєчасної діагностики та адекватної терапії анемії.

Питання про вплив низького рівня Нв на віддалені результати лікування залишається дискусійним. Є дані, що у дітей, які перенесли ЗДА в ранньому віці, в подальшому (відомі дослідження неврологічного статусу дітей у віці 3,5 та 5 років) спостерігаються труднощі у навчанні, зниження пам'яті, уваги, логічного мислення, гіпер- або гіпоактивність, порушення поведінки, лабільність емоційної сфери. Згідно результатів дослідження, помірний дефіцит заліза в ранньому віці, призводить до розвитку поведінкових проблем у віці 3,5 років у дітей народжених з масою тіла 2000-2500 г. Інше дослідження вказує на більшу частоту виявлення неврологічної симптоматики у віці п'ять років у групі дітей з пізнім початком прийому препаратів Fe. Все це призводить до погіршення соціальної адаптації.

Залізодефіцитні постнеонатальні анемії

Класифікація анемії (єдиної загальної класифікації анемії в даний час немає). В даний час найпоширенішою серед клініцистів є класифікація анемії, в основі якої є урахування етіології і патогенезу захворювання (Ідельсон Л.І., 1979).

1. Анемії від крововтрати: гостра і хронічна постгеморагічна анемія.
2. Анемії, зумовлені порушенням кровотворення.
 - 2.1. Анемії, зумовлені порушенням утворення гемоглобіну:
 - анемії залізодефіцитні;
 - анемії, пов'язані з порушенням синтезу або утилізації порфірину;
 - анемії, пов'язані з порушенням синтезу гема і глобіну.
 - 2.2. Анемії, зумовлені порушенням синтезу ДНК або РНК (мегалобластні).
 - 2.3. Анемії, зумовлені порушенням процесів поділу еритроцитів (дисеритропоетичні);
 - 2.4. Анемії, зумовлені пригніченням проліферації клітин кісткового мозку.
 - 2.5. Анемії, зумовлені заміщенням кровотворного кісткового мозку пухлинним процесом.
 - 2.6. Анемії, зумовлені порушенням продукції ЕПО або появою інгібіторів ЕПО:
 - анемії від зниженої потреби в кисні (гіпотиреоз, голодування, ендокринні захворювання);
 - анемії, пов'язані з підвищеним поступленням кисню до тканин;
 - анемії, пов'язані з порушенням продукції ЕПО;

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

- анемії, пов'язані з підвищеним руйнуванням ЕПО (червоноклітинна аплазія).

3. Анемії, зумовлені підвищеним гемолізом

3.1. Спадкові гемолітичні анемії:

- зумовлені порушенням мембрани еритроцитів;
- зумовлені порушенням активності ферментів еритроцитів;
- зумовлені порушенням структури або синтезу гемоглобіну.

3.2. Набуті гемолітичні анемії:

- від впливу антитіл;
- зміна структури мембрани (соматична мутація);
- механічне ушкодження мембрани еритроциту;
- хімічні ушкодження еритроцитів;
- вітамінодефіцитні;
- руйнування еритроцитів паразитами.

4. Залежно від функціонального стану кісткового мозку, його здатності до регенерації і компенсації виділяємо наступні групи анемії:

- регенераторні – ретикулоцитоз периферичної крові від 15 до 50% (1,5 – 5%);
- гіперрегенераторні – кількість ретикулоцитів > 50% (5%);
- гіпорегенераторні – кількість ретикулоцитів в периферичній крові < 10%;
- арегенераторні – низький ретикулоцитоз (2-0%), неадекватний ступеню тяжкості анемії або їх відсутність в периферичній крові.

Більш точним показником функціональної здатності КМ і відповіді на важкість анемії є ретикулоцитарний індекс (РІ):

$$PI = \frac{\text{ретикулоцити (\%)} \times Ht \text{ хворого}}{Ht \text{ норма}}$$

У здорових людей РІ = 1,0; при гострій крововтраті РІ зростає в 2-3 рази, при гемолізі – в 5,6 разів. РІ < 3 відображає знижене утворення клітин в КМ.

5. Класифікація анемії залежно від вмісту Нв в еритроциті (табл. 51), КП, МСН (табл. 52), МСV (табл. 53).

Таблиця 51

Ступені тяжкості анемії за вмістом гемоглобіну у периферичній крові (г/л)

Вікова група	Норма	Легкий	Середній	Тяжкий
Діти 6-59 міс.	≥ 100	100-109	70-99	< 70
Діти 5-11 років	≥ 115	110-114	80-109	< 80
Діти 12-14 років	≥ 120	110-119	80-109	< 80
Не вагітні жінки	≥ 120	110-119	80-109	< 80
Вагітні жінки	≥ 110	100-109	70-99	< 70
Чоловіки	≥ 130	110-129	80-109	< 80

Таблиця 52

Класифікація анемії залежно від рівня середнього вмісту гемоглобіну і кольорового показника

Показники	Типи анемії
Нормохромна анемія КП 0,85-1,05 МСН 27-31 рг	Гостра постгеморагічна анемія Гемолітичні, апластична анемії Анемія при неопластичних процесах кісткового мозку Анемії при зниженій продукції ЕПО
Гіпохромна анемія КП<0,85 МСН<27рг	ЗДА, таласемія
Гіперхромна анемія КП>1,05 МСН>31рг	Вітамін В ₁₂ -дефіцитна, фолієводефіцитна анемії

Таблиця 53

Класифікація анемії залежно від об'єму еритроцитів

Показники	Генез анемії
Нормоцитарна анемія MCV 72-79 fl	Ранні стадії ДЗ Гостра постгеморагічна анемія Анемія при патології печінки і нирок Анемія при системних захворюваннях сполучної тканини Апластична анемія Анемія при дисемінованих злоякісних захворюваннях Дизеритропоетична анемія
Мікроцитарна анемія (гіпохромна) MCV <70 fl	ЗДА, таласемія Сидеробластна анемія Анемія при хронічних інфекційних захворюваннях Анемії при значних порушеннях харчування
Макроцитарна анемія MCV >72-79 fl	Вітамін В ₁₂ дефіцитна анемія Фолієводефіцитна анемія Апластична анемія Гіпотиреоз Стан після спленектомії

В умовах поліклініки об'єктивним критерієм ДЗ м.б. середній вміст Hb в ретикулоциті (CHr). Останній з більшою точністю відображає функціональний стан еритропоезу, ніж концентрація Hb та еритроцитарні індекси. Так як ретикулоцити живуть 120 днів і знаходяться в циркуляції 1-2 дні, то порушення метаболізму Fe визначають зміни їх характеристик швидше, ніж еритроцитів.

Переваги визначення СНг у діагностиці ДЗ: СНг дає більш достовірну характеристику про запаси Fe у КМ; у порівнянні з СНг зниження концентрації Нв настає пізніше при ДЗ; зниження СНг ≤ 33.7 рг можна використовувати як скринінговий тест ДЗ, особливо у підлітків (чутливість – 80%, специфічність – 50%); СНг не залежить від біологічних коливань (від наявності запальних захворювань, прийому і складу їжі); можливі хибно позитивні результати тесту при гіпохромних анеміях іншого генезу (таласемія); для визначення СНг немає необхідності у додатковому заборі крові; визначення СНг не вимагає додаткових матеріальних затрат.

Фактори ризику розвитку ЗДА з боку мами

Обтяжений акушерський анамнез: переривання вагітності за медичними показаннями; мертвонародження. *Перебіг вагітності:* гестоз І половини вагітності; гестоз ІІ половини вагітності; матково-плацентарна дисфункція; загрози переривання вагітності; екстрагенітальна патологія (вегето-судинна дистонія, патологія щитовидної залози, зокрема гіпотериоз, мікробно-запальні захворювання нирок, анемія). *Ускладнення в час пологів:* передчасні пологи, народження дитини кисарським розтином. Оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар < 8 балів.

Однією з вагомих причин ДЗ у немовлят насамперед, а також у дітей усіх вікових груп є дефекти вигодовування.

Причини ДЗ у дітей перших трьох років життя: Недостатня резорбція заліза у травному тракті: синдром мальабсорбції різного походження (муковісцидоз, целиакія); непереносимість коров'ячого молока; рахіт; інтенсивний ріст; гострі кишкові та інші інфекції; порушення мікробіоценозу кишечника; захворювання шлунку і дванадцятипалої кишки; невідповідність між поступленням і втратою Fe. Надмірна втрата Fe організмом дитини: крововтрата; вади розвитку травного тракту; пухлини; вади розвитку судин кишечника. Порушення транспорту Fe і утилізації Fe: гіпо-, атрансферинемія, ензимопатії. Поєднання наведених вище причин.

Причини ДЗ у дітей старшого віку. Крововтрата: надмірна втрата Fe; патологія травного тракту (дуплікатура слизової, поліпоз, дивертикули, варикозне розширення вен, ерозивний гастрит, виразкова хвороба, виразково-некротичний ентероколіт, хвороба Крона, кила стравохідного отвору діафрагми, пухлини, вади розвитку судин); гельмінтози; порушення зсідання крові (тромбоцитопенія, коагулопатії), васкуліти; легеневий гемосидероз; пухлини; часті взяття крові (ятрогенні крововтрати); ендокринні захворювання: гіпотиреоз, порушення метаболізму заліза у дівчат в зв'язку з гормональними змінами в пре- і пубертатному віці; гематурія; хронічні інфекції, інтоксикації; недостатня резорбція Fe у травному тракті: синдром мальабсорбції, резекція шлунку і тонкої кишки; порушення транспорту Fe; екстракорпоральні методи лікування; аліментарна недостатність; інтенсивний ріст у підлітковому віці; часті гострі кишкові інфекції, ГРВІ; порушення мікробіоценозу кишечника; порушення

менструального циклу, менорагії; надмірні заняття спортом; незбалансоване харчування, вегетаріанство, дефіцит вітамінів у харчуванні; алкоголізм, куріння, наркоманія.

За даними ВООЗ ДЗ займає перше місце серед найбільш поширених захворювань людини в усі її вікові періоди: у половини дітей дошкільного віку і вагітних, у 30% випадків серед жінок репродуктивного віку. Найбільший ризик розвитку ЗДА спостерігається у дітей перших двох років життя, дівчат пубертатного віку та у жінок репродуктивного віку. При цьому, якщо ЗДА серед загальної популяції має місце у 20% випадків, то ЛДЗ – у половини населення.

Виділяють три стадії розвитку ДЗ: передлатентний - зменшення запасів заліза в тканинах організму без зниження концентрації ЗС і вмісту сироваткового Фн; підвищена абсорбція Fe в кишечнику ($\geq 50\%$), тоді як у здорових не перевищує 10 – 15%, клінічних проявів немає; *латентний (ЛДЗ):* виснаження запасу Fe в депо, білковий і мікроелементний дефіцит, але концентрація Hb у периферичній крові залишається вищою від нижньої границі нормальних величин; біохімічні критерії порушення метаболізму Fe: знижений рівень Фн, знижене насичення Fe Тн, високі рівні Тн і ЗЗС, підвищення ЕПО у сироватці крові, порушення виділення Fe з сечею після введення десфералу. Гематологічні критерії ЛДЗ представлені у табл. 53.

Клініка ЛДЗ. Тривалий ЛДЗ призводить до гемічної гіпоксемії, гемічної і тканинної гіпоксії, які зумовлюють різноспрямовані порушення метаболізму в організмі дитини, дистрофічні зміни в тканинах і органах. Відповідно складний метаболічний дисбаланс визначає порушення, передусім нервово-психічного, фізичного, статевого розвитку дитини. Все це призводить до порушень регулюючого впливу центральної нервової системи на функції організму дитини. Серед клінічних проявів ЛДЗ провідним є синдром вегето-судинної дистонії: схильність до артеріальної гіпотензії, синкопальних станів, серцебиття при помірних фізичних навантаженнях, мерзлякуватість. Знижується емоційний тонус дитини, має місце недостатня концентрація уваги. Спостерігаються порушення функції серцево-судинної, ендокринної систем, органів травлення. Окрім сидеропенії зміни в організмі дитини в значній мірі зумовлені дефіцитом макро- і мікроелементів, вітамінів. Часто ЛДЗ поєднується з гіпотиреозом. Окрім цього, ЛДЗ зустрічається у всіх вікових категоріях і без клінічних проявів (до 25 %). При неповному лікуванні ЛДЗ у більшості дітей (до 60%) зберігається, а у 26% випадків переходить у ЗДА.

Гематологічні критерії залізодефіцитних станів у дітей

Показник	норма	Латентний дефіцит заліза	Залізодефіцитна анемія
Гемоглобін, г/л			
6 міс. – 5 років	≥110	>110	<110
5-11 років	≥115	>115	<115
12-14 років	≥120	Не більше 120	<120
MCH, pg	27-31	27-31	<27
MCHC, %	32-36	32-36	<32
RDW, %	14,5	>14,5	>14,5
MCV, fl	72-79	72-79	<72
Концентрація заліза у сироватці крові, ммоль/л	10,6-33,6	<14	<14
ЗЗСК	40,6-62,5	>63	<40,6
ЛЗЗСК		↑	↑
Насичення трансферину залізом, %	>17	~17	<15
Феритин сироватки крові, мкг/л	>12	<12	<12
Десфераловий тест		гіпосидеринурія	гіпосидеринурія
Концентрація вільного протопорфірину в еритроцитах, мкг%		>35	>35
Кількість сидеробластів і сидероцитів		<10%	відсутня
Абсорбція заліза в кишечнику, %	10-15	>15	До 50

ЗДА у дітей – клініко-гематологічний синдром, в основі якого лежить недостатнє забезпечення потреб еритропоезу Fe і пов'язане з цим порушення синтезу Hb, що клінічно проявляється анемічним та сидеропенічним синдромами.

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

ЗДА у своїй більшості є полідефіцитними в зв'язку з недостатнім надходженням в організм дитини мікро-, макроелементів, вітамінів, білків та інших інгредієнтів, необхідних для синтезу Hb в еритроциті. При ЗДА продовжується виснаження тканинного Fe і зниження вмісту Hb, що веде до розвитку анемії. Найчастіше ЗДА зустрічається у дітей другого і третього років життя (40-75%).

Підсумовуючи викладене, можна відмітити дві основні патогенетичні лінії розвитку ЗДА: ДЗ є наслідком тривалого від'ємного балансу Fe в організмі дитини, який призводить до недостатнього забезпечення тканин киснем і порушення активності ферментів тканинного дихання, тобто порушення функції усіх клітин організму, що і визначає різноманітність клінічних проявів захворювання. Крім цього, обмін Fe при ЗДА характеризують наступні показники сироватки крові (табл. 54).

Таблиця 54

Зміни деяких показників, що характеризують обмін заліза при залізодефіцитній анемії

Показники	Характер змін
Концентрація заліза у сироватці крові	↓ Зменшена
Загальна залізов'язуюча здатність сироватки крові	↑ Збільшена
Ненасичена (латентна) залізов'язуюча здатність сироватки крові	↑ Збільшена
Процент насичення трансферину залізом	↓ Зменшений
Концентрація феритину в сироватці крові	↓ Зменшена
Концентрація трансферину в сироватці крові	↑ Збільшена
Десфераловий тест	↓ Знижений
Концентрація вільного протопорфірину в еритроцитах	↑ Збільшена
Кількість сидеробластів і сидероцитів	↓ Зменшена
Запаси заліза в макрофагах кісткового мозку	- Відсутні
Всмоктування заліза в кишечнику	↑ Збільшено

Клінічна картина

Важкість анемії (клінічно): анемія без клінічних проявів; анемічний синдром помірно виражений; виражений анемічний синдром; анемічна прекома; анемічна кома.

У хворих дітей спостерігаються характерні для анемії симптоми, однак існує слаба кореляція між рівнем Hb і важкістю клінічних проявів. При ЗДА наростають морфо-функціональні зміни усіх органів і тканин, виразність яких залежить від тканинного гіпосидерозу. Клініка ЗДА визначається значним клінічним поліморфізмом. Усі клінічні симптоми можна згрупувати в окремі синдроми. *Синдром гемічної гіпоксії:* тахікардія, головокружіння, задишка при фізичному навантаженні, болі в ділянці серця; притаманними для недостатнього поступлення кисню до тканин також є набряки, парестезії в кінцівках, блідість шкіри; гіпоксемія і подальша гіпоксія усіх органів і

тканин призводить до значних порушень метаболізму і надмірного викиду гістаміну, серотоніну, гепарину, пептидних гормонів; надлишок біологічно активних речовин призводить до розвитку антеро-невротичного синдрому, для якого є притаманними: емоційна лабільність, дратівливість, підвищена збудливість, апатія, підвищена втомлюваність, запаморочення, непритомність; загальна слабкість, зниження пам'яті, неможливість зосередитись, тривала атсенізація і зниження працездатності після перенесеного ГРВІ, знижена толерантність до фізичних навантажень; сонливість, головокружіння, болі голови (частіше у вечірні години), спотворення нюху, смаку, зниження апетиту; зниження маси тіла; порушення роботи сфінктерів при кашлі, сміху (дизурія, нетримання сечі при кашлі, сміху; у дівчаток інколи виникає нічний енурез); підвищена температура тіла до субфебрильних цифр; дисменорея.

Виділяють 6 груп органів і систем, в яких прояви гіпосидерозу виражені максимально.

Шкіра, придатки шкіри та слизові: блідість шкіри, слизових; дегенеративно-дистрофічні зміни епітелію шкіри і слизових (сухість шкіри, гіперкератоз, інколи в стадії іхтіозу, вогнища де- і гіперпигментації, трофічні зміни нігтів, волосся сухе, підвищеної ламкості, випадає, може бути вогнищева алопеція); фурункульоз; часто (60-80%) має місце синява склер в результаті дистрофічних змін рогики – через неї просвічує судинне сплетення; карієс зубів і неправильний їх ріст, дефекти емалі; ангулярний хейліт, койлоніхії; при важкій анемії можуть бути крововиливи у сітківку; атрофія слизової геніталій, вульвовагініти у дівчаток, порушення становлення менструального циклу.

Ураження шлунково-кишкового тракту є виявом як гіпосидерозу, так і недостатності вітамінів групи В, окремих мікроелементів (цинку, магнію, ін.), які наростають при вроджених вадах розвитку кишечника, розвиваються в результаті дистрофічних змін клітин слизової, найбільше виражені в тілі шлунку: розвивається стоматит: катаральний, виразковий; атрофія сосочків язика, глосит, дисфагія; хронічний гастродуоденіт до атрофічного, знижується кількість шлункового соку, його кислотність, активність шлункових та панкреатичних ферментів; знижується засвоєння амінокислот, вітамінів, мікроелементів, підвищується абсорбція тяжких металів. При ДЗ розвивається ентеропатія, яка супроводжується синдромом вторинної набутої мальабсорбції. Важливим моментом сидеропенічної ентеропатії є невеликі кишкові кровотечі (0,5- 2мл/добу), роль яких у прогресуванні ДЗ є дуже великою. При цьому знижується засвоєння медикаментозного заліза. Виявом цього є зниження або спотворення апетиту, глосит, печія язика, езофагіт, дисфагія, закрепи або діарея. Причиною діареї також є кишкові інфекції, які розвиваються в результаті порушень мікробіоценозу кишечника і приєднання патогенної мікрофлори, а також процесів бродіння і гниття. Сидеропенічна ентеропатія

супроводжується підвищеною проникливістю стінки кишок до різних речовин та розвитку різних проявів гіперчутливості.

У дітей раннього віку має місце збільшення печінки з її функціональною недостатністю (гіпоальбумінемія, недостатній синтез плазмових факторів згортання крові), збільшення селезінки без суттєвих порушень функції.

Зниження імунологічної реактивності. За даними ВООЗ найпоширенішою причиною вторинної імунної недостатності є аліментарний дефіцит імунонутрієнтів (заліза, міді, цинку, йоду, кобальту, селену, марганцю, хрому, молібдену, літію та ін.). Серед останніх особливе місце займає дефіцит цинку, біологічна роль якого в організмі є різнонаправленою, передусім у функціонуванні імунної системи. Цинк входить до складу понад 300 ферментів, в т.ч. ферментів циклу Кребса. Дефіцит цинку призводить до збільшення маси лімфоїдних органів (вилочкової залози, селезінки, лімфоїдної тканини ротогорла, лімфатичних вузлів). Цинк є необхідним компонентом у синтезі тимуліну, який визначає диференціацію Т-лімфоцитів і регулює функціональну активність зрілих Т-клітин у периферичній крові. А тому сидеропенія і дефіцит цинку супроводжуються змінами у функціонуванні клітинної ланки імунної системи зі зниженням активності, абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, зниження насамперед хелперної і супресорної їх активності.

При ДЗ, цинку порушення функціонування клітинної ланки імунітету наростають, так як знижується продукція моноцитами і макрофагами ІЛ-1. Останній стимулює функцію Т- і В-лімфоцитів, Th, передусім Th-1. Відповідно, знижується продукція ІЛ-2, ІЛ-12, ІFN- γ , уповільнюється дозрівання і функція NK, цитотоксичних Т-л, а також знижується переключення продукції JgM на JgA, і JgG. Порушення функціонування Вл зумовлює подальшу недостатність гуморальної ланки імунітету: зниження продукції JgA, JgG, JgM, s JgA.

Цинк є одним із найважливіших компонентів в метаболізмі інтерферонів (ІFN- γ), а тому при його недостатності спостерігається значне зниження активності цього цитокіну, так як ІFN α продукується лейкоцитами і макрофагами, ІFN β – фібробластами, ІFN γ – Тсh I типу і NK. Інтерферонам α і β притаманний широкий спект біологічної дії: противірусний, протипухлинний, імуномодулюючий та антибактеріальний.

Окрім зниженої продукції інтерферонів, має місце знижений синтез ІЛ-6, ІЛ-8 продукцію яких стимулює ІЛ-1. Відповідно до зниженого рівня ІЛ-6 знижується продукція білків гострої фази та знижений синтез антитів. Так як залізо є одним із визначальних факторів функції нейтрофілів, то паралельно ступеню ДЗ порушується фагоцитарна ланка імунної системи. Недостатність ІЛ-8 призводить до зниження активності усіх фаз фагоцитозу,

зменшення загальної кількості лейкоцитів та їх бактерицидних властивостей.

Паралельно спостерігається недостатність продукції і біологічної активності природних (неспецифічних) факторів захисту (лізоциму, пропердину, лактоферину, ін.).

При ЗДА недостатність усіх ланок імунітету (вродженого, набутого) прогресує паралельно її тяжкості. В результаті діти тяжко переносять вірусно-бактеріальні інфекції, які часто супроводжуються ускладненнями, формуванням хронічних вогнищ інфекцій. ЗДА спостерігається майже у половини дітей, які мають хронічні вогнища інфекції у носогорлі та часті респіраторні інфекції. Серед дітей без ДЗ частота останніх майже у три рази є меншою. Важливо відзначити, що з наростанням ступеня тяжкості ЗДА збільшується частота ускладнень і тяжкість перебігу пневмонії у дітей перших років життя: продовжується термін перебування у відділенні інтенсивної терапії та тривалість ШВЛ. При ускладненому перебігу пневмонії у дітей перших трьох років життя ЗДА спостерігається у половини із них. В анамнезі у більшості дітей із фоною ЗДА спостерігались ГРВІ із ускладненим перебігом та пневмонії (до 40%). З наростанням ступеня тяжкості ЗДА зростає частота і тривалість гнійного ендобронхіту при пневмонії, ДН II і ДН III ст.; симптомів пневмонічного токсикозу, білково-енергетичної недостатності, порушень серцевого ритму.

Однією з найважливіших причин зниженої імунологічної реактивності і розвитку ЗДА, передусім у дітей перших років життя, є порушення мікробіоценозу кишечника. Важливо відзначити, що формування мікробіоценозу кишечника в перші місяці життя дитини є частковим і у більшості продовжується впродовж першого року життя, а в окремих дітей і пізніше. При цьому важливо відмітити, що у більшій половині здорових дітей перших двох років життя спостерігаються порушення мікробіоценозу кишечника без клінічної маніфестації. Роль фізіологічної мікрофлори кишечника є багатогранною, усі функції її є взаємопов'язані і є незамінними у формуванні імунітету.

Це насамперед: бар'єрна функція, яка забезпечує колонізаційну резистентність організму (антагонізм між мікробами, повну ерадикацію патогенних мікроорганізмів і захист слизової оболонки від них, підтримання кислого рН); детоксикаційна (інактивація токсичних метаболітів); ферментативне розщеплення метаболітів білків, вуглеводів і ліпідів, участь у метаболізмі жирних кислот і білірубіну та підсилення процесів травлення в кишечнику (потенціюють активність залоз кишечника); безпосередня участь в реакціях імунітету (синтез імуноглобулінів, інтерферонів, лізоциму); бере участь в абсорбції мікро-, макроелементів (кальцію, заліза, цинку, кобальту), холекальциферолу, моносахаридів; продукція вітамінів групи B, K₁, K₂, токоферолу ацетиту, ніотинової кислоти, біотину, амінокислоти лізину.

Відповідно порушення мікробної екології кишечника призводить до розвитку різноманітних патологічних процесів, в основі яких, насамперед є полігіповітаміноз, дисмікроелементози. В перші роки життя порушенню мікробної екології кишечника сприяють вікові особливості дитячого організму і екзогенні впливи.

У старших дітей основною причиною порушень мікробіоценозу кишечника насамперед є некоректна антибактеріальна терапія.

Ураження ЦНС. Оскільки концентрація Fe в речовині мозку (зокрема в екстрапірамідній системі) перевищує таку у печінці (депо Fe), то при ДЗ настають дистрофічні зміни у клітинах мозку. Fe через гемато-енцефалічний бар'єр проходить тільки в антенатальному періоді і в перші тижні життя дитини. Тому ДЗ на ранніх етапах онтогенезу призводить до незворотніх порушень когнітивної функції, які надалі не підлягають терапевтичному впливу. Окрім цього, низький вміст Fe в головному мозку має місце у дітей з синдромом гіперактивності та дефіцитом уваги. При цьому не виявлено взаємозв'язку вмісту Fe в головному мозку і у сироватці крові. Зниження концентрації Hb на кожні 10 г/л призводить до зниження рівня IQ на 1,7 пунктів. Відповідно ДЗ в антенатальному та в різні періоди постнатального періодів життя дитини має тривалі клінічні і соціальні наслідки.

При ДЗ порушується продукція і метаболізми нейромедіаторів ЦНС, передусім дофаміну, серотоніну, γ -аміномасляної кислоти. Дофамін є основним нейромедіатором екстрапірамідної системи і визначає когнітивні і афективні процеси. Серотонін і γ -аміномасляна кислота регулюють сон, поведінку, емоційний тонус та рухову активність. Вплив Fe на метаболізм дофаміну полягає у пригніченні його продукції. Констатовано зниження пам'яті у дітей першого року життя, яке надалі визначає порушення мовного і когнітивного розвитку. Діти менше розмовляють, невпевнені, неактивні, рідше проявляють позитивні афекти, їм притаманна менша толерантність до фізичних навантажень, а також більший контакт з мамою. Вони відстають у фізичному та розвитку моторних і статичних функцій.

На даний час результати впливу замісної феротерапії при ЗДА на нервово-психічний розвиток дітей є доволі неоднозначними. В окремих повідомленнях акцентується увага на затримці мовного розвитку, поведінкових порушеннях, зниженні пам'яті; діти відстають в психологічному та інтелектуальному розвитку при адекватних дозах препаратів заліза. В багатьох рандомізованих дослідженнях впливу адекватної феротерапії ЗДА доведено тільки незначне покращення когнітивних функцій та відсутність впливу на фізичний розвиток. На даний час немає переконливих доказів ефективності лікування відхилень нервово-психічного розвитку дітей при ЗДА препаратами Fe, хоча позитивний результат має місце.

Важливо відзначити, що тривалий ДЗ негативно впливає на *генетичну інформацію* дитини: з наростанням ступеня важкості ЗДА зростає частота асоціацій акроцентричних хромосом та хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові.

Ураження серцево-судинної системи. З наростанням ступеня важкості ЗДА збільшується частота і виразність ураження серцево-судинної системи: знижується скоротлива здатність міокарду, розвивається діастолічна дисфункція лівого шлуночка: поширення меж серця вліво, наростає артеріальна гіпотензія, тахікардія, ослаблення серцевих тонів, появляється функціональний систолічний шум. ЕКГ: порушення метаболізму міокарду, симптоми гіпоксії, гетеротопні порушення серцевого ритму.

Анемічний синдром. Скарги: слабкість, в'ялість, зниження працездатності, зниження толерантності до фізичних навантажень, дратівливість, головокружіння, біль голови, шум у вухах, миготіння мушок перед очима, серцебиття, синкопе, задишка.

Об'єктивно: блідість шкіри, слизових; зміни серцево-судинної системи.

Важливість цих порушень зумовлена тим, що після перенесеного ЛДЗ і ЗДА на першому році життя вони зберігаються впродовж багатьох років.

План обстеження дітей, хворих на ЗДА

Дослідження "червоної" крові ґрунтується на аналізі клініко-лабораторних даних, вивченні генеалогічного анамнезу. Останнє визначається тим, що гематологічна патологія може успадковуватись за автосомно-домінантним, автосомно-рецесивним типом, м.б. пов'язана зі статтю.

При огляді дитини звертаємо увагу на: втрату маси тіла; астенізацію (слабкість, підвищену втому, недомагання, апатію, знижену працездатність); зміни на шкірі: блідість, гіперемію, ціаноз, жовтяницю, висипи, петехії, ехкімози, телеангіектазії, екскоріації, виразки (локалізацію, поширення); очі - іктеричність, плетору, крововиливи у сітківку, ін'єкції судин сітківки; ротова порожнина - виразки слизової, "лаковий" язик, грибкові ураження; лімфатичні вузли - незначне збільшення у здорових дітей м.б. тільки шийних лімфатичних вузлів; збільшення лімфатичних вузлів інших областей вказує на патологію системи крові; грудна клітка - болючість ребер, грудини при пальпації; печінка - розміри, болючість при пальпації, консистенція, рухомість; збільшення селезінки.

Оцінка кількісних і якісних морфологічних особливостей клітин периферичної крові. Аналіз мазку периферичної крові дозволяє отримати інформацію про морфологію клітин (еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів).

Підтвердження наявності ЗДА: клінічний аналіз крові з визначенням числа рецикулоцитів, тромбоцитів і морфологічною характеристикою еритроцитів; визначення вмісту Fe сироватки крові, ЗЗЗС, НЗТ, Фн сироватки крові.

Дослідження проводимо до початку призначення лікування препаратами Fe. Кров для дослідження забираємо зранку, так як мають місце добові коливання концентрації Fe у сироватці крові (зранку рівень Fe є найвищим).

Дослідження для визначення причини і генезу ЗДА. Метаболізм Fe: визначення вмісту ЗС, феритину, ЗЗЗС, НЗТ; Біохімічний аналіз крові - протеїнограма, загальний білірубін і фракції, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін, ліпідний спектр, глюкоза, амілаза; Коагулограма, вивчення функціональних і морфологічних властивостей тромбоцитів; Обстеження на кишкові інфекції (серологічні, бактеріологічні); виключення целиакії: дані анамнезу, клініки; підвищення титру антитіл (Ig A, IgG) > 100 од/мл у сироватці крові до гліадину, ендомізію, тканинної трансглютамінази; ендоскопія із забором біоптату слизової дванадцятипалої кишки для морфологічного дослідження; визначення генотипу – HLA DQ2, DQ8; загальний аналіз сечі, копроскопія; обстеження на гельмінти (дослідження випорожнень, імуноферментний аналіз та полімеразно-ланцюгова реакція сироватки крові); УЗД органів черевної порожнини, нирок, малого тазу; ендоскопічне дослідження: фіброезофагогастроуденоскопія, ректороманоскопія, фіброколоноскопія (за показаннями); рентгенологічне дослідження грудної клітки (за показаннями) і шлунково-кишкового тракту з контрастуванням.

Імунологічні дослідження: Тл і субпопуляції, Вл, IgA, IgM, IgG, ЦІК, показники фагоцитозу.

Огляд суміжних спеціалістів (отоларинголог, ендокринолог, гінеколог, тощо).

Критерії ЗДА. Характерним при ЗДА є мікроцитоз, прогресуюча гіпохромія, КР < 0,8. Помірний гіпохромний овалоцитоз, мішеневидні клітини. Число еритроцитів при легкій та середньотяжкій анемії м.б. в межах нормальних величин. Швидко з'являється анізоцитоз еритроцитів. Кількість ретикулоцитів в межах нормальних величин або злегка знижена. Кількість еритроцитів, рівень Hb і показник Ht пропорційно знижені. Дослідження рівня ретикулоцитів при анемії в периферичній крові є важливим не тільки для диференційної діагностики, але і для контролю ефективності терапії препаратами заліза, вітаміном B₁₂, фолієвою кислотою. Ступінь ретикулоцитарної відповіді залежить від кількості і способу введення препарату, початкового ступеня важкості анемії, реактивності кісткового мозку. Число ретикулоцитів починає зростати з четвертого дня від початку лікування, досягає максимуму на 7-10 день (ретикулоцитарний криз) і повертається до нормальних величин до кінця третього тижня. Кількість лейкоцитів є в межах нормальних величин, хоча може бути абсолютна лейкопенія (3,0-4,4 x 10⁹/л). Тромбоцитопенія розвивається у 30% випадків серед дітей, тромбоцитоз - у 35% випадків в результаті хронічної крововтрати і посиленого кровотворення у кістковому мозку. Концентрація

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

сироваткового заліза є зниженою, хоча може бути в межах нормальних величин. ЗЗСК є підвищеною. Знижений вміст сироваткового Фн (норма для дітей – 10-12 мкг/г). Зростає концентрація вільного еритроцитарного протопорфірину.

Важливим моментом у диференційній діагностиці прогресування ЗДА є дослідження у мієлограмі числа сидеробластів (еритрокаріоцитів з гранулами заліза): при достатньому запасі Fe у депо 20-90% еритрокаріоцитів, які містять Фн. Високоспецифічним для ДЗ є підвищене включення ⁵⁹Fe в еритрокаріоцити з повною його утилізацією. Синтез Hb у присутності Fe відбувається у два рази швидше, ніж у здорових дітей.

Лікування. Патогенетична терапія ЗДА

Лікування дітей має бути комплексним і базуватися на чотирьох принципах: нормалізація режиму і харчування дитини; усунення або зменшення впливу причин ДЗ; призначення препаратів Fe; супровідна терапія.

Дієта. Для немовлят найбільш оптимальним є грудне вигодовування. У випадку штучного вигодовування використовуємо адаптовані (високо адаптовані суміші). Згідно рекомендацій Наукового комітету по вигодовуванню Європейської комісії рекомендується 2-8 мг/л Fe в початковій суміші і 4-10 мг/л – в наступній. Збагачення сумішей Fe не повинно призводити до розвитку токсичних реакцій, зміни органолептичних їх властивостей та різних небажаних ефектів.

Дієта для старших дітей, хворих на ЗДА, окрім вимог до складу нутрієнтів згідно віку, повинна бути збагачена продуктами з високим вмістом заліза, із мінімальним вмістом інгібіторів абсорбції Fe (табл. 55).

Таблиця 55

**Вміст заліза у продуктах харчування
(Алексєв Н.А., 2004; Румянцев А.Г., 2015)**

Продукт	Вміст заліза, мг/100 г продукту	Продукт	Вміст заліза, мг/100 г продукту
Абрикоси	2,1 – 4,9	Мак	24,0
Агрус	1,6	Коров'яче молоко	0,1
Алича	1,9	Мед	0,9
Апельсин	0,4	Мигдаль	4,4
Банани	0,7	Морква	0,7-1,2
Баранина	3,1	М'ясо індиче	3,8-4,0
Білок яєчний	0,2	М'ясо куряче	1,5-3,0
Білий хліб	1,5	М'ясо теляче	2,9
Боби	5,5	М'ясо кроляче	4,4
Буряк	1,0-1,4	М'ясо яловиче	2,8

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

Вершки	0,1	Нектарин	4,0
Вершкове масло	0,1	Огірки	0,9
Вівсяні пластівці	45,0	Персик	4,1
Виноград	0,6	Петрушка (корінь)	1,8
Вишня	1,6	Печінка свинна	19,0-29,7
Гарбуз	0,8	Печінка яловича	5,4-11,0
Горіхи лісові	51,0	Помідори	0,6
Горох	20,0	Полуниця	0,8
Гриби сушені	5,5-15,0	Пивні дріжджі	18,1
Гриби свіжі	5,2	Пшенична мука	3,3
Гречка	7,8	Рис	1,3
Грудне молоко	0,7	Ревінь	0,6
Груша	2,3	Ізюм	3,0
Груша сушена	13,0	Риба морська	1,1
Диня	1,0	Салат	0,5
Журавлина	0,6	Толокно	6,0
Кабачки	0,4	Серце	6,2
Какао	12,5	Сир з обезжиреного молока	37
Капуста морська	16,0	Скумбрія	2,3
Капуста цвітна	1,4	Слива	2,1
Картопля	0,8-1,2	Смородина чорна	2,1
Квасоля	72	Халва соняшникова	33,2
Кукурудза	1,0	Чорниця	8,0
Курага	12,0	Черешня	1,8
Крупа вівсяна	4,2	Шипшина	11,0
Крупа пшоняна	31,0	Шпинат	3,1
Крупа манна	1,0	Яблука	0,5-2,2
Лимон	0,6	Яблука сушені	15,0
Макарони	1,2	Яечний білок	0,2
Малина	1,6	Яечний жовток	6-7,2
Мандарин	0,4	Язик яловичий	5
		Яйце куряче	2,5

Біодоступність гемового Fe в харчових продуктах є вищою, ніж негемових сполук і складає 25-30%. Гемове Fe (Hb, міоглобін) знаходиться в продуктах тваринного походження (м'ясо тварин, птиці). Негемова форма Fe є в молоці, рибі, продуктах рослинного походження. Враховуємо не тільки фізіологічну потребу, лікувальну дозу Fe, а і середню біодоступність його (10%) із звичайних харчових продуктів. Правильне вигодовування дітей є не тільки одним із моментів лікування, а насамперед профілактикою ЗДА. Неможливо компенсувати ДЗ виключно дієтотерапією, так як всмоктування

заліза із харчових продуктів обмежене – 1,8-2 мг (не більше 2,5 мг) заліза за добу. Виключення одночасного прийому препаратів Fe і медикаментів, що зменшують всмоктування Fe. Знижують абсорбцію Fe вегетаріанська дієта, продукти, що містять фітати (бобові, цільні зерна), соєві продукти, таніни (кава, чай, червоне вино). Медикаменти, які зменшують засвоєння Fe, не бажано використовувати при ЗДА: антациди, інгібітори протонного насоса, препарати кальцію, H₂-блокатори, так як вони підвищують рН шлункового соку.

Основні принципи лікування ЗДА сформульовані Л.І.Ідельсоном в 1981 р. і доповнені А.Г. Румянцевим та В.М. Черновим (2001): дітям раннього віку краще призначати препарати Fe у вигляді крапель або сиропу; терапію ЗДА недоцільно припиняти після нормалізації вмісту Hb; гемотрансфузійну терапію проводять лише за життєвими показаннями.

Поновлення запасів заліза при ЗДА є основним терапевтичним завданням. Перш за все призначаються залізовмісні препарати. В широкому застосуванні надається перевага препаратам для прийому всередину, так як даний шлях поступлення є відносно безпечним – слизова шлунку є бар'єром для розвитку гіперсидеремії і гемосидерозу. В окремих публікаціях наголошується на позитивному ефекті при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні препаратів Fe. Терапія препаратами Fe повинна проводитись і при ЛДЗ, так як без лікування він зникає впродовж двох років майже у 14% випадків. При неповній терапії залізовмісними препаратами ЛДЗ зберігається у більшості дітей (до 60%), а у решти переходить у маніфестну форму ЗДА. Парентеральне введення препаратів Fe проводиться у виняткових ситуаціях (Рис.6).

МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА і ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНІ СТАНИ

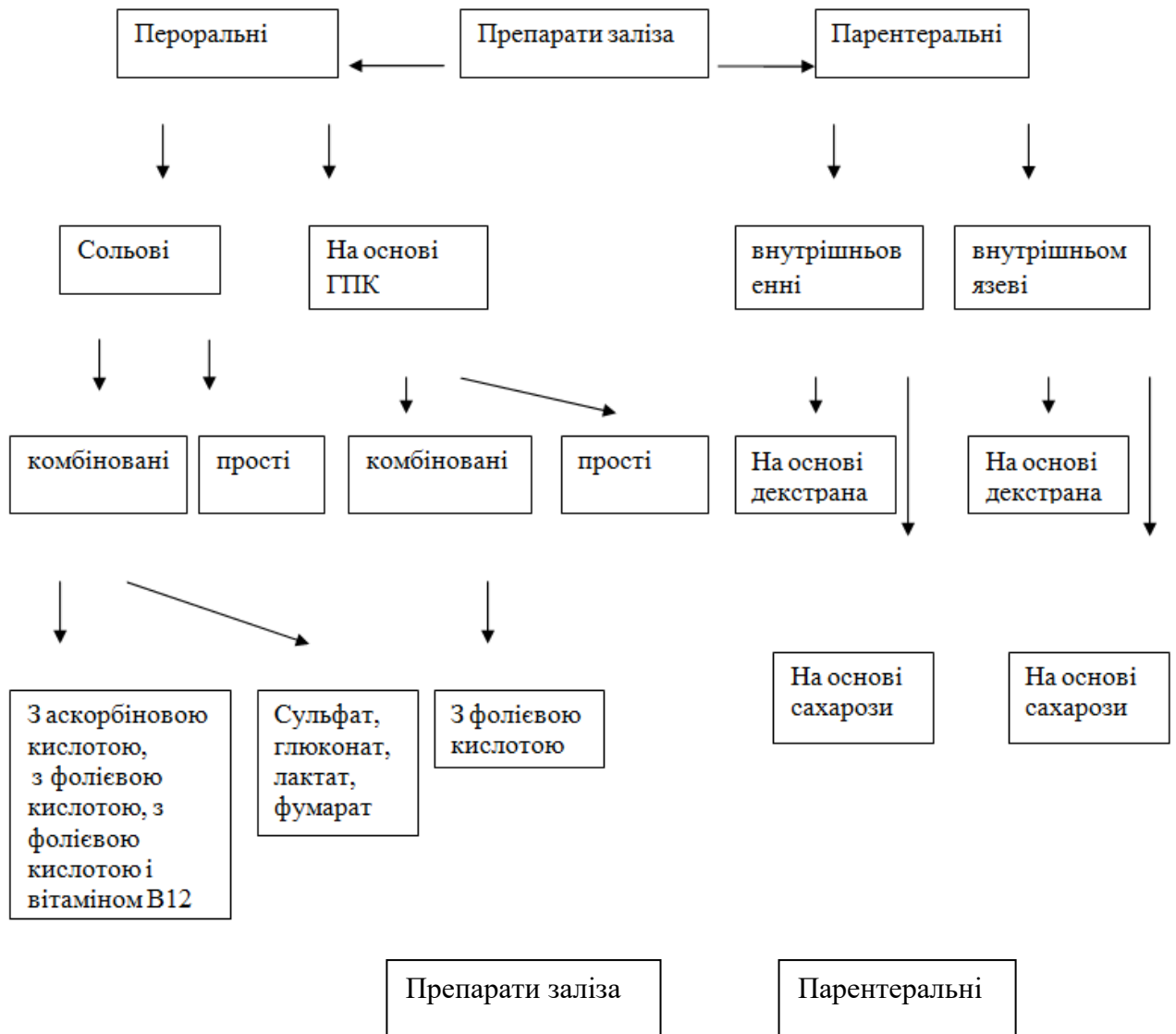


Рис.6. Робоча класифікація препаратів заліза для лікування ЗДА (Румянцев В.Г. і співав., 2015)

Вимоги до препаратів заліза. Препаратами вибору є залізовмісні форми для застосування всередину: високий вміст зовнішнього Fe у всіх лікарських формах (100-200 мг); висока біодоступність при пероральному прийомі, зумовлена пролонгованістю дії (сорбіфер-дурулес, тардиферон, мальтофер); відсутність або низька частота токсичних реакцій; оптимальне співвідношення ефект/вартість; терапевтична направленість препарату тільки на один патогенетичний варіант анемії.

Препарати, які містять двовалентне Fe, добре всмоктуються і зумовлюють високий темп приросту Hb.

Наразі надають перевагу препаратам Fe на основі ГПК – Fe 3+: неіонні - Мальтофер, Ферумлек, іонні – Ферлатум. Основні властивості і переваги препаратів Fe на основі ГПК – Fe 3+: немає необхідності корекції і обмежень в дієті; повільне всмоктування; немає взаємодії із складниками харчових

продуктів; лікування починаємо з повної терапевтичної дози; високий антианемічний ефект; висока безпечність і немає ризику передозування; немає взаємодії з іншими медикаментами; антиоксидантні властивості; не впливають на емаль зубів і ясен; швидкий перехід із сироватки крові в депо; рідко (до 5%) розвиваються ускладнення з боку органів травлення; добра переносимість пацієнтами, що визначає високий комплайнс терапії (98-100%).

При виборі препаратів заліза для дітей необхідно врахувати ступінь важкості ЗДА, токсичність і форму випуску. Перевагу надають препаратам в рідкій формі. Недоцільне одночасне використання з препаратами Fe вітаміну B₁₂ без спеціальних показань. Дотримання адекватності дози Fe і тривалості терапії ступеня ДЗ. Необхідно враховувати переносимість препаратів Fe. Терапевтична доза двовалентного Fe складає 3 мг/кг м.т. дітям до трьох років, 45-60 мг д.д. – дітям, старше трьох років і до 120 мг д.д. – підліткам.

Лікування, як правило, з огляду на можливі побічні ефекти починають з 1/2 - 1/4 дози (впродовж 7-12 днів) збільшуючи до повної дози. Лікувальні дози використовують до досягнення нормальних величин Hb крові: впродовж трьох місяців при анемії легкого ступеня, 4-4,5 міс. – анемії середнього ступеня і 6 міс. – при важкому ступені анемії. При ЛДЗ призначаємо 50% терапевтичної дози впродовж двох місяців. Надалі призначаємо пацієнтам профілактичні дози (1/2 терапевтичної – 1-2 мг/кг) впродовж трьох місяців для поповнення депо Fe, а у дівчат пубертатного віку – до року, кожен тиждень після місячних. Раннє припинення курсу феротерапії може призвести до рецидиву ЗДА. При цьому необхідно відзначити, що приріст Hb у дітей, хворих на ЗДА, може бути забезпечений поступленням в організм від 30 до 100 мг двовалентного Fe за добу, враховуючи підвищену його абсорбцію при ЗДА. Індивідуальна доза визначається переносимістю Fe. Такий підхід дозволяє підібрати необхідну дозу, зменшує або виключає ризик розвитку небажаних ефектів феротерапії, а при їх розвитку – провести своєчасну корекцію лікування.

Обов'язковий контроль ефективності терапії препаратами Fe: дослідження вмісту ретикулоцитів в ПК на 10-12 день від початку лікування і визначення концентрації Фн в сироватці крові один раз в два місяці. Після 21 дня лікування препаратами Fe проводимо загальний аналіз крові: при правильному виборі тактики терапії приріст Hb складає 1 г/л/добу, тобто за весь час 20 г/л. При недостатній ефективності лікування необхідно перевірити правильність її, насамперед адекватність дози препаратів, а також провести інші діагностичні дослідження для виключення фонових захворювань, при яких ДЗ є одним із їх проявів або ускладнень. Препарати Fe необхідно поєднувати з препаратами, які покращують їх засвоєння: аскорбінова, лимонна, бурштинова, яблучна кислоти, сорбіт. В комплекс лікування включають препарати, що прискорюють синтез Hb – мідь, кобальт; вітаміни B₁, B₂, B₆, C, A – для стимуляції регенерації епітелію. При

цьому дози вітаміну В₁, В₂, С відповідають віковій потребі, доза вітаміну В₆ перевищує добову в п'ять разів. Вітаміно-мінеральний комплекс необхідно приймати через 15-20 хв. після їди, а препарати Fe - через 20-30хв. після їх прийому.

Показання до парентерального введення препаратів заліза: необхідність досягнення швидкого ефекту лікування при середньоважкому і важкому ступенях анемії (менше 3% хворих); непереносимість або неефективність оральних препаратів Fe; патологія шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунку і 12-палої кишки в стадії загострення, синдром мальабсорбції різного генезу, хвороба Крона, виразковий коліт, гострі вірусні та бактеріальні кишкові інфекції, операції на шлунково-кишковому тракті); пострезекційний синдром (після резекції шлунку і тонкої кишки).

ДЗ розраховують за формулою: загальний ДЗ (мг) = м.т. (кг) × [(Hb N - Hb_{хв.}) г/л] × 0,24 + депо Fe (мг):

Коефіцієнт 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000;

при цьому: вміст Fe в Hb – 0,34%; об'єм циркулюючої крові – 7 % м.т.; 1000 - перевід граму в міліграми,

Депо Fe у дітей з м.т.: <35 кг – 5 мг/кг, належна концентрація Hb – 130 г/л; >35 кг – 500 мг, належна концентрація Hb – 150 г/л.

Загальну курсову дозу Fe для парентерального введення розраховуємо за формулою:

$Fe (мг) = P \times (78 - 0,35 \times Hb)$, де P - м. т. в кг, Hb – гемоглобін в г/л.

Препарати Fe для парентерального введення (внутрішньовенного та внутрішньом'язового): феррум лек, жектофер, імферон, венофер, ферлецит.

Парентерально вводимо не більше 100 мг Fe д.д., що забезпечує повне насичення Тн. Добова доза Fe для парентерального введення для дітей першого року життя складає не більше 25мг. У дітей другого-третього року життя д.д. парентерального Fe складає 25-40 мг і після 3-7 років – 40-50 мг аліментарного Fe, після семи років і дорослим – 50-100 мг. Парентерально препарати Fe краще вводити з інтервалом 1-2 дні.

Критерії ефективності лікування препаратами Fe. Поява ретикулоцитарного кризу на 7-10 день від початку лікування і нормалізація вмісту ретикулоцитів до кінця 3-4 тижня лікування. Підвищення до кінця четвертого тижня феротерапії концентрації Hb на 10 г/л і Ht на 3% кожні 10 днів, досягаючи нормальних величин. Клінічне одужання через 1-1,5 міс від початку феротерапії. Повна нормалізація вмісту еритроцитів, Hb та інших показників метаболізму заліза (ЗС, сироватковий Фн, ЗЗЗС, НЗТ). Ліквідація тканинної сидеропенії і відновлення депо Fe через 3-6 міс. (залежно від ступеня анемії) від початку лікування.

Передозування препаратів Fe. Диспептичні розлади (нудота, блювання, діарея) прямо пропорційні кількості надміру незасвоєного Fe в травному тракті; інфільтрат на місці в/м ін'єкції; гемоліз еритроцитів в результаті активації вільно радикальних реакцій, ушкодження клітинних мембран;

гемосидероз; некроз слизової кишки; підвищена пітливість; пригнічення центральної нервової системи; порушення серцевого ритму; алергічні реакції.

Fe є капіляротоксичною отрутою і на фоні зниженого рівня Tn в крові зростає фракція вільного Fe, що зумовлює зниження тону артеріол і венул, підвищується їх порозність. Зменшується загальний периферичний опір і ОЦК, знижується АТ: колапс, шок.

При передозуванні Fe призначаємо антидот – десферал 5-10 г всередину або 60-80 мг/кг м.т. д.д. в/м або в/в крапельно.

Причини відсутності ефекту від феротерапії впродовж 3-4 тижнів: неадекватна доза Fe; дефекти харчування; неправильний діагноз; паразитарні інвазії; тривалі або недиагностовані повторні кровотечі із шлунково-кишкового тракту, менорагії; кровотечі при порушенні в системі зсідання крові; онкологічні захворювання; інфекції; хронічні запальні захворювання; ниркова недостатність; гемоглобінопатії; захворювання ендокринної системи; анемії іншого генезу, не пов'язані із ДЗ: вроджені, спадкові, гемолітичні, дефіцит вітаміну B₁₂ і фолатів, мієлодиспластичний синдром; мієлосупресія різного походження.

Протипоказання до феротерапії: відсутність лабораторного підтвердження дефіциту Fe, гіпо-, апластична і гемолітична анемії, гемохроматоз, гемосидероз, сидероахрестична анемія, таласемія, інші види анемії, не пов'язані з ДЗ в організмі, інфекції.

Профілактика дефіциту заліза. Відносно матері - повноцінне харчування до, під час вагітності, при годуванні грудьми немовлят; дотримання правильного режиму дня; грудне вигодовування, своєчасне і правильне введення прикорму; при змішаному і штучному вигодовуванні дітей використовувати тільки адаптовані молочні суміші; профілактика рахіту і гіпотрофії.

Профілактика ДЗ у дітей поєднує три основні положення: прийом препаратів Fe; дієта з використанням продуктів харчування, збагачених Fe промисловим шляхом, в т.ч. адаптованих сумішей, збагачених Fe; використання для приготування їжі продуктів з високим вмістом Fe і знижене споживання інгібіторів абсорбції Fe.

Відповідно до викладеного, вчасно народжені немовлята на грудному вигодовуванні з 4-місячного віку повинні отримувати 1 мг/кг.м.т. д.д. Fe із їжі: два годування сумішами, збагаченими Fe. При неможливості нутрітивної корекції, необхідно давати профілактичні дози Fe.

Препарати Fe призначають дітям з групи ризику. *Дітям раннього віку:* передчасно народженим і народженим від багатоплідної вагітності; народженим від вагітності, ускладненої гестозами другої половини; великим дітям з високим темпом приросту маси і росту; дітям з проявами атопічного дерматиту; дітям, які знаходяться на змішаному і штучному вигодовуванні неадаптованими сумішами.

Дітям старшого віку: після крововтрат, хірургічних втручань, дівчаткам пубертатного віку після місячних.

Профілактична доза препаратів Fe з розрахунку 0,5 – 1 мг/кг д.д..

Диспансерне спостереження. Контроль загального аналізу крові 1 раз на місяць протягом першого року, надалі – 1 раз в 3 місяці впродовж наступних трьох років. В той же час, профілактика ДЗ препаратами Fe може мати небажані наслідки: негативний вплив на ріст дитини, підвищується ризик інфекційних захворювань. Вигодовування немовлят сумішами, збагаченими Fe, призводить до порушень нервово-психічного розвитку. На противагу цим даним дослідження вказують на позитивний результат профілактичного призначення препаратів Fe дітям першого року життя.

Гемотрансфузії при ЗДА є одним із методів її лікування, однак не є патогенетичним, так як гемотрансфузія дає одномоментний короточасний ефект, зумовлений перелитими еритроцитами. Гемотрансфузії пригнічують продукцію ЕПО, тим самим негативно впливають на КМ, еритропоез та активність синтезу Hb в нормоцитах. Окрім цього, існує великий ризик інфікування трансфузійно-трансмисивними інфекціями, передусім вірусами гепатиту В і С, EBV, також можуть розвинутихся імунологічні реакції, гіперволемія (рідко). Серйозними ускладненнями трансфузії еритроцитів є гіперсидеринемія та гемосидероз. Гемотрансфузії забезпечують поступлення майже 200 мг Fe з кожною порцією крові. Водночас екскреція Fe у людини обмежена, навіть якщо запаси цього елемента в тканинах значно підвищені. Регулярні гемотрансфузії ведуть до прогресуючого нагромадження Fe в організмі.

В даний час проблема перевантаження Fe розглядається не лише в аспекті порушення функції паренхіматозних органів. Надлишок Fe у організмі призводить до активації процесів біологічного окислення, які ініціюють утворення цитотоксичних продуктів, що мають мутагенні та генотоксичні ефекти. Реальну небезпеку цих ефектів підтвердили результати недавніх досліджень, які доказали достовірний зв'язок між високою концентрацією Fe в організмі та ризиком розвитку злоякісних пухлин. Тому при ЗДА гемотрансфузії призначають тільки по життєвих показаннях і головним критерієм є не рівень Hb, а загальний стан пацієнта. Для трансфузії використовуємо відмиті, розморожені еритроцити та еритроцитарну масу.

Показанням для трансфузії еритроцитів є важкий ступінь анемії (Hb < 70г/л) з вираженими проявами гіпоксії, анемічна прекома і кома. Трансфузії еритроцитів проводимо за життєвими показаннями для надання негайної замісної терапії пацієнтам, хворим на анемію важкого ступеня, або при вищих показниках Hb (<100 г/л) та при важких проявах захворювання.

При виборі показань до трансфузії еритроцитів враховуємо: причини ДЗ, клініку, тривалість, ступінь важкості, супутню патологію, фізіологічну можливість організму пацієнта компенсувати гіпоксемію, наявність

симптомів анемічної гіпоксії, стан інтраваскулярного об'єму, об'єм і швидкість крововтрати. При тривалій анемії трансфузії еритроцитів проводимо при $Hb < 80-70$ г/л (Ht 21-24%) і появі клінічних симптомів ураження органів-мішеней. Рівень Hb 50-45 г/л і Ht 15% є критичним граничним значенням і абсолютним показанням до трансфузії еритроцитів як замісної терапії. При гіповолемії показник Ht може бути в межах нормальних величин при зниженій кількості еритроцитів.

Показання до трансфузії еритроцитів при анемії за клінічними і параклінічними критеріями і нормоволемії наступні: *кардіо-пульмональні симптоми*: тахікардія, задишка, артеріальна гіпотензія; *ЕКГ-симптоми ішемії міокарду*: поява депресії або підйому зубця S, сегменту ST, порушення ритму; *поява регіональних порушень скоротливості міокарду (ЕКГ, ЕХО-КС)*; *порушення газового складу крові*: підвищення загальної екскреції кисню $> 50\%$, зниження споживання кисню $> 10\%$ від вихідного значення; зниження $SaO_2 < 50\%$; зниження PO_2 в змішаній периферичній венозній крові < 32 мм рт.ст.; зниження PO_2 в центральній венозній крові $< 60\%$; лактатний ацидоз (лактат > 2 ммоль/л+ацидоз).

Трансфузії еритроцитів припиняють при досягненні рівня $Hb > 70$ г/л. Надалі лікування ЗДА продовжують препаратами заліза.

Перелік використаних джерел

1. Андрияка А.А. Анемия злокачественного новообразования: особенности ведения пациентов / А.А. Андрияка // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 223 – 229.
2. Андрияка А.А. Негемопоэтические функции эритропоэтина / А.А. Андрияка // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 241 – 252.
3. Анемии / под ред. О.А. Рукавицына. [Текст] - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 57 с.
4. Анемии: краткое руководство / под ред. акад. РАН Н.А. Мухина. [Текст] - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 120 с.
5. Баринов, Э.Ф. Тромбоциты / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева, А.М. Гнилорыбов. [Текст] — Донецк: Новый мир, 2012. — 316 с.
6. Барышев, Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови: справочник для врачей / Б.А. Барышев. [Текст] – СПб.: Издательство Н-Л., 2018. – 204 с.
7. Бессмельцев, С.С. Анемия при опухолевых заболеваниях: руководство / С.С. Бессмельцев, Н.А. Романенко. [Текст] – Специальное издательство медицинских книг (СИМК).- 2017. – 228 с.
8. Богданов, А.Н. Изменения системы крови в клинической практике / А.Н. Богданов, С.В. Волошин, Т.Г. Кулибаба. [Текст] - Фолиант. - 2017.- 172 с.
9. Видиборець С.В. Донорство крові та метаболізм заліза: монографія / С.В. Видиборець, Ю.Ю. Дерпак, О.В. Сергієнко. [Текст] — Вінниця; Бориспіль: Меркьюрі-Поділля, 2012. — 143 с.
10. Видиборець, С.В. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (огляд літератури) / С.В. Видиборець, А.О. Андрияка [Текст] // Сімейна медицина. – 2017. - № 1 (69). – С. 154 – 157.
11. Выдыборец, С.В. Побочные реакции и осложнения при применении препаратов солей железа / С. В. Выдыборец, А. В. Сергиенко // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т.2, №1. – С. 82-92.
12. Видиборець С. Діагностична цінність дослідження трансферину на різних стадіях розвитку анемії злоякісного новоутворення у пацієнтів із уротеліальним раком сечового міхура / С. Видиборець, Д. Борисенко // World Science. – 2019. - №12 (52), vol.1, December. – P. 25-31. ISSN 2413-1032, DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122019/6827
13. Видиборець С. Гепсидин, трансферин, феритин: фізіологічна роль як центральних регуляторів обміну заліза в організмі / С. Видиборець, Д. Борисенко // Science Review. – 2019. - №10 (27), – С. 8-15. ISSN 2544-9346, DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862

14. Гайдукова, С. Н. Современная тактика лечения железодефицитной анемии / С. Н. Гайдукова, С. В. Выдыборец // Сімейна медицина. – 2016. – №4(66). – С.22-28.
15. Гематология: национальное руководство [Текст] / под ред. О. А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
16. Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах / Сост. и науч. ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивнык. [Текст] — Т. 1. — М.: Медиум, 2011. — 312 с.
17. Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах / Сост. и науч. ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивнык. [Текст] — Т. 2. — М.: Медиум, 2012. — 728 с.
18. Гусева, С.А. Анемии / С.А. Гусева, Я.П. Гончаров. [Текст] — К.: Логос, 2010. — 408 с.
19. Гусева С.А. Женщины 45—55 лет и железодефицитная анемия: Особенности течения диагностики и лечения / С.А. Гусева // Здоров'я України: XXI століття. – 2017. — № 20 (417). – С. 30-31.
20. Гусева, С. А. Железодефицитная анемия у лиц пожилого возраста: особенности диагностики и лечения / С. А. Гусева, Я. П. Гончаров, В. Н. Орлов, А. О. Петруша // Therapia. Український медичний вісник. – 2016 (105). - №2. – С.8-12.
21. Детская онкология. Национальное руководство / Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевич, С.А. Маяковой. [Текст] — М.: Издательская группа РОНЦ, 2012. – 889 с.
22. Донорство: Залучення донорів крові та її компонентів / за заг. ред. С. Видиборця, С. Гайдукової, О. Сергієнка. - Київ – Вашингтон: ТОВ «НВП Інтерсервіс», 2014. – 200 с.
23. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. — Т. 1. / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 928 с.
24. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство: в 2 т. — Т. 2. / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 808 с.
25. Клінічна трансфузіологія / за ред.. В.П. Польового, В.Д. Фундюра, М.Д. Желіби, В.В. Загороднього. – Чернівці: Мед університет, 2014. – 404 с.
26. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим за спеціальністю «Гематологія» / В.Л. Новак, М.П. Жданова, Р.М. Таран. та ін. — Львів: ЗУКЦ, 2011. — 202 с.
27. Кучер, Е. В. О профилактике железодефицитных состояний у детей раннего возраста / Е. В. Кучер // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т.2, №1. – С. 166-171.
28. Левицький Е.О. Трепанобіопсія кісткового мозку: довід. із сучас. клініко-патоморфол. діагностики / Е.О. Левицький. — Житомир: Полісся, 2012. — 494 с.

29. Луговская, С.А. Гематологический атлас / С.А. Луговская, М.Е. Почтарь. [Текст]. - М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Рос. мед. акад. последиплом. образования. — 3-е изд., доп. — Тверь; М.: Триада, 2011. — 368 с.
30. Попович МЮ, Рішко МВ. Актуальність та методи діагностики залізодефіцитної анемії в умовах високогір'я Закарпаття [Relevance and methods of diagnosis of iron deficiency anemia in the highlands of Transcarpathia]. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина», 2020, вип. 2(62), 57-62.
31. Попович МЮ. Структура, функції і біологічна роль трансферину. About the problems of science and practice, tasks and ways to solve them: Abstract of VI International scientific and practical conference, 26-30 October 2020. Milan, Italy; 2020: 240-243. DOI: 10.46299/ISG.2020.II.VI
32. Цимбаліста О.Л., Вовк З.В., Семкович Я.В., Митник Н.Я. Анемії, вибрані питання порушень гемостазу у дітей. Івано-Франківськ: Б.В., 2017. – 250 с.
33. Bajdurin S.A. (2018) *Klinicheskaja gematologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical haematology: guide for physicans]. Karaganda: «АКНУР», 400 p. (in Russian).
34. Greer J. P., Arber D.A., Glader B. et al. (Ed.) (2014) *Wintrobe's clinical hematology 13th ed.*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2278 p.
35. Eckstein R. P., Symons P. (1996) Iron tablets cause histopathologically distinctive lesions in mucosal biopsies of the stomach and esophagus. *Pathology*, no. 28(2), pp. 142-145.
36. Hamidizade S, Moghadasi J, Hosseinali M, Alavi A. (2008) Causes of irregular using of iron supplements in pregnant and lactating women reffering to Brojen health centers in 2005. *J Shahre Kord Unive*, no. 9, pp. 91 – 96 [in Persian].
37. Liabeuf S. et al. (2014) Ulceration of the oral mucosa following direct contact with ferrous sulfate in elderly patients: a case report and a review of the French National Pharmacovigilance Database. *Clin Interv Aging*, no. 9, pp. 737 – 740.
38. Pereira D. I., Couto Irving S. S., Lomer M. C., Powell J. J. (2014) A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. *BMC Gastroenterol.*, no. 4(14), pp. 103.
39. Rumjanzev A. G. (Ed) (2015) *Detskaja gematologija: klinicheskie rekomendazii*. Moskva: GEOTAR – MED, 656 p.
40. Serck-Hanssen A1, Stray N. (1994) Esophageal lesions induced by iron tablets. *Tidsskr Nor Laegeforen*. Vol. 114(18), pp. 2129 - 2131.
41. Tolkien Z., Stecher L., Mander A. P., Pereira D.I., Powell J.J. (2015) Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One. no.10(2):e0117383.

42. Turner J., Parsi M., Badireddy M. (2020) Anemia. *StarPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>
43. Wieggersma A.M., Dalman C., Lee B.K. (2019) Association of prenatal Maternal Anemia with Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*, Sept.18. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2309.