

1.3 Iron deficiency anemia in transcarpathia high mountain region: relevance, diagnosis and comprehensive treatment

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – це захворювання системи крові (шифр МКХ-10 (International Classification of Diseases (ICD) D50.0), що зумовлене дефіцитом заліза в організмі, супроводжується змінами параметрів метаболізму заліза, зменшенням концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісними та якісними їх змінами, клінічними проявами анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації [94-96].

Історія дослідження ЗДА спрямовує на в XVII ст. Тоді Варандал описав «бліде знесилення» у дівчат пубертатного періоду, яке назвав хлорозом внаслідок зеленкувато – блілого кольору обличчя. Наприкінці XIX ст. поряд із вже описаним раннім хлорозом було описано пізній хлороз. У працях Фабера вперше була показана роль порушення засвоєння заліза та шлункової ахілії як етіологічних чинників у походженні ахлоргідричної або гастрогенної анемії. Подальше вивчення ЗДА як захворювання пов'язаний із поглибленням знань про біологічну роль заліза, його участь у синтезі гемоглобіну, у функціонуванні ензимів, механізмі порушення обміну, а також його вплив на формування анемічних станів [95,96].

У структурі всіх анемії ЗДА складають приблизно 80% [94,96]. За даними ВООЗ до регіонів із найбільшим поширенням анемії належать Африка (67,6%) та Південно–Східна Азія (65,5%). У Східній частині Середземномор'я поширеність анемії складає 46%, а в інших регіонах ВООЗ близько 20% (Північна та Південна Америка, Європа та Західна частина Тихого океану) [95].

За даними Центра медичної статистики МОЗ України поширеність анемії впродовж ряду років суттєво не змінювалася і, в середньому, складала від 1613,4 до 1515,4 на 100 тис. населення, що становило 1% у структурі захворюваності [97-99]. На ЗДА припадало від 1457,7 (90,35%) на 100 тис. населення до 1372,8 (90,59%). Показники з 2014 року були розраховані без урахування тимчасово

окупованих територій АР Крим та м. Севастополя, непідконтрольних Україні територій Донецької та Луганської областей.

У Закарпатті поширеність ЗДА коливалась у різні роки від 980,71 до 1245,34 на 100 тис. дорослого населення, а захворюваність – від 246,98 до 304,62 на 100 тис. дорослого населення [97-99,100].

Поширеність ЗДА у різних країнах значно відрізняється, що зумовлено, очевидно, різним ступенем їх економічного розвитку, етнічними традиціями, геохімічними особливостями місцевості проживання, організацією надання медичної допомоги в системі охорони здоров'я [94-96].

Поширеність анемій серед населення має, насамперед, гендерні відмінності. Так, серед жінок, які працюють на промислових підприємствах, трудова діяльність яких непов'язана із дією шкідливих факторів склала 5,9 %, а серед тих, що контактують із шкідливими гематотропними факторами (органічні розчинники) – 36,4% ; серед студентів – медиків – 13,7% ; серед осіб літнього віку – 20,2 – 35,8 %. Структура анемії має свої особливості у кожній групі. Так, ЗДА у студенток (вік 18-25 років) склала біля 80%, у жінок, що мали промисловий контакт з органічними розчинниками – 37,4%, у літніх людей – 10,2% [101,102].

Проаналізувавши дані літератури по державах Заходу, вчені прийшли до висновку, що серед осіб похилого віку, які не отримували медичної допомоги, анемія зустрічається у 1,1 – 5,0% чоловіків та 1,5 – 16,0% жінок. За даними досліджень у яких не враховували статевий розподіл частота анемії складала 4,0 – 4,45%. Як свідчать результати трьох широкомасштабних досліджень проведених у США та Канаді, доля осіб похилого віку, у яких вміст гемоглобіну менше нижньої границі норми для молодих індивідуумів, досить широко коливається і залежить від приналежності до певної етнічної чи соціально – економічної спільноти; частіше за все такі стани спостерігаються серед осіб похилого віку з низькими доходами [95].

Досить широко розповсюджений латентний дефіцит заліза, коли показники гемоглобіну ще у нормі, а транспортні та органні запаси заліза вже

вичерпані. Він коливається від 19,5 % до 30 %. Крім того, від 50 % до 80 % жінок мають в різних популяціях фактори ризику анемії [101,102]. У Центральній та Східній Європі 10-12 % жінок та 3-8 % чоловіків страждають на ЗДА, серед осіб молодого (ювенільний період) віку 50 % мають латентний дефіцит заліза чи залізодефіцитну анемію, а серед жінок репродуктивного віку у 30 % визначається дефіцит заліза.

Залежно від етіологічних причин, що викликають дефіцит заліза, ЗДА поділяють на п'ять груп: хронічні постгеморагічні; пов'язані із порушенням всмоктування або/та недостатнім надходженням в організм з їжею; пов'язані із недостатнім початковим рівнем заліза в організмі (частіше у дітей); пов'язані із підвищеною потребою в залізі (без крововтрат); пов'язані із порушенням транспорту заліза [95]. Найчастіше ЗДА спостерігають у жінок репродуктивного віку [101-102]. Як свідчать дані статистики, така закономірність властива і для регіону Закарпаття. Це пов'язано із тривалими та рясними менструаціями. Якщо крововтрата за один менструальний цикл перевищує 50 мл, то втрата заліза більше цього рівня не компенсується залізом, що надходить з їжі. З часом дефіцит заліза прогресує, тривало проходить латентно, доки його запаси не вичерпаються повністю та не розвинеться клініка ЗДА. ЗДА у жінок країн Азії, Африки та Латинської Америки пов'язана із частими вагітностями та пологами і, як наслідок, є наявність важких клінічних форм ЗДА та анемії у новонароджених [95].

Основною причиною ЗДА у чоловіків, а також у жінок, без жодних гінекологічних захворювань, є крововтрата із травного тракту, що обумовлені виразковою хворобою, ерозивним гастритом, кілами стравохідного отвору діафрагми, пухлин шлунку та кишечника, неспецифічним виразковим колітом, цирозом печінки з явищами портальної гіпертензії тощо [95]. Дефіцит заліза може виникати у хворих на гемолітичну анемію із внутрішньо - судинним гемолізом. Залізо при цьому виділяється із сечею у вигляді гемоглобіну (гемоглобінурія) та гемосидерину (гемосидеринурія). Найчастіше дефіцит заліза спостерігається у хворих на пароксизмальну форму аутоімунної гемолітичної

анемії [95]. Частими її причинами є захворювання сечової системи, ускладнені мікро– та макрогематурією: хронічний гломерулонефрит і пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, полікістоз нирок, пухлини нирок і сечового міхура.

Анемія може розвиватись при захворюваннях ендокринної, серцево – судинної і дихальної систем, при порушеннях всмоктування заліза у травному тракті – анентеральні стани, синдром мальабсорбції, хронічні ентерити. Часто така анемія має ознаки ЗДА, але її відносять до анемії хронічного запалення. Для таких анемій властивий суттєво інший патогенез. При недостатньому вмісті заліза у харчовому раціоні у дітей та дорослих може розвинутих дефіцит заліза аліментарного генезу [94,96].

Залізо є надзвичайно важливим есенціальним металом, що необхідний як кофактор білків, що бере участь у процесі передачі електронів та кисневому обміні. Воно одночасно і есенціальне для будь – якої форми життя і потенційно токсичне. Описано цілий ряд небезпечних для життя пацієнтів побічних ефектів, аж до летальних випадків, при пероральному прийомі препаратів заліза [103-109].

Залізо є макроелементом, оскільки в організмі дорослої людини вміст його перевищує 1 грам і складає 4-6 грамів [94-96,110]. Екзогенне залізо надходить в організм з їжі. Фізіологічна потреба заліза полягає у компенсації його втрат із калом, сечею, потом, а також витрат на синтез гемоглобіну, міоглобіну, забезпечення діяльності ензимів, утворення запасів. Залізо, яке знаходиться в організмі умовно можна поділити на: функціональне (залізо, яке входить у склад еритрокаріоцитів кісткового мозку і циркулюючих еритроцитів, ферментів і міоглобіну), транспортне (зв'язане із трансферином), депоноване (зв'язане із феритином і гемосидерином) та вільний пул. Добова потреба дорослої людини в залізі складає 1,0 – 1,5 мг, з їжею всмоктується приблизно 10 % заліза.

При дефіциті заліза, більша його частина поступає у кровообіг, де зв'язується із білком – трансферином [111]. Система, відповідальна за це, знаходиться переважно у дванадцятипалій кишці і верхньому відділі тонкої кишки. Всмоктування відбувається на всьому протязі кишківника. Механізми

проникнення заліза у клітини, переносу його до апоферитину, та вивільнення з клітини у транспортну систему крові не до кінця встановлені, однак, відомо, що білок гепсидин вважається одним із основних регуляторних білків, що контролюють засвоєння заліза кишечником [112-115]. Гепсидин було виділено шляхом супресивної від'ємної гібридизації, виконаної між мишами, навантаженими карбонілом заліза та мишами контрольної групи. Кількість mRNA (mRNA – мРНК), яка пов'язана із концентрацією заліза у печінці, збільшилась у печінці експериментальних (карбонільне залізо) та спонтанно ($\beta 2$ – мікроглобулін уражених мишей) перевантажених залізом мишей. Експресія гепсидину збільшувалась із перевантаженням залізом і зменшувалась із виснаженням запасів заліза. Щоб довести, що гепсидин може безпосередньо виконувати роль сенсора гомеостазу заліза, були виведені трансгенні миші з надлишковою експресією гепсидину у печінці. Трансгенні миші помирали перинатально з важкою залізодефіцитною анемією. Вони мали низький рівень заліза в організмі та важку мікроцитарну анемію. Ці результати свідчать про роль гепсидину як ймовірного гормону регулювання заліза, який обмежує абсорбцію заліза у кишечнику та сприяє накопиченню заліза у ретикуло – ендотеліальних клітинах. Було виявлено зворотну кореляцію між експресією гепсидину, експресією дуоденальних транспортерів заліза та абсорбцією заліза. Спершу мишей годували їжею збагаченою залізом, що згодом була замінена на збіднену залізом їжу. Абсорбція заліза збільшувалась, що супроводжувалось збільшенням експресії дуоденальної редуктази заліза та дуоденальних транспортерів заліза – DMT1 і FPN1. Ці зміни корегували зі зменшенням експресії гепсидину у печінці та насиченням трансферину. Ні змін у місцях накопичення заліза, ні гематологічних параметрів не спостерігали у них, що свідчить, про те, що експресія гепсидину може регулюватись до впливу на накопичення заліза та еритропоез. Крім того, результати вказують, що концентрація клітинного заліза не єдиний фактор, що впливає на експресію гепсидину.

Гепсидин був ідентифікований як регулятор, що поєднує запаси заліза в організмі з абсорбтивними клітинами кишечника. Він може діяти як еритроїдний

регулятор, який передає еритроїдну потребу організму до ентероцита. Продукція еритропоєтину стимулюється, коли виникає гіпоксія, яка у свою чергу підвищує синтез еритроцитів (еритроцитів – RBC). Це призводить до підвищеного постачання кисню в організм. При гіпоксії відмічали зростання кишкової абсорбції. Було повідомлено, що у мишей, що мешкали у камерах гіпобаричної гіпоксії, відмічалось зниження регулювання експресії гену гепсидину у клітинах гепатоми людини НерG2 та Нер 3В в умовах гіпоксії. Даний факт міг би пояснити посилене вивільнення заліза із ретикулоендотеліальних клітин та посилену кишкову абсорбцію заліза під час гіпоксії, які допомагають постачати більше заліза для еритропоезу (29). Було встановлено, що введення еритропоєтину, значно знижувало експресію гену гепсидину печінки у мишей. Це наводить на думку, що гіпоксія діє і на індукцію еритропоезу, і на зниження регулювання гену гепсидину через еритропоєтин. При дефіциті заліза зменшується синтез гепсидину у печінці, збільшується вміст трансферину і трансферинових рецепторів на поверхні ентероцитів [113,115]. Основна кількість заліза поступає із макрофагів при їх рециркуляції із старіючих еритроцитів. Цей процес забезпечується феропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (DMT-1) та регулюється декількома протеїнами, до яких відносяться білок спадкового гемохроматозу, залізорозв'язуючі елементи і залізовв'язуючий протеїн. Ці всі процеси регулює гепсидин [115].

Впродовж останніх років було відкрито певну кількість чинників, що мають пряму дію, а так само, факторів, що не мають безпосереднього впливу на експресію гепсидину, але впливають на нього через еритропоез, що контролюється дією еритропоєтину. Одним із останніх на сьогоднішній день відкритих таких гуморальних факторів є сполука білкового походження – еритроферон. Він опосередковано впливає на активність метаболізму заліза в організмі. Еритроферон відноситься до гормонів і виробляється еритробластами у відповідь на вплив еритропоєтину. Однак, необхідні подальші дослідження по визначенню рецепторів інтерферону, а також інших факторів, які контролюють

експресію гепсидину, та, як наслідок, збереження константи рівня заліза в організмі, що може мати першочергове значення при розробці методів діагностики, ефективного лікування та профілактики станів, що пов'язані з порушенням регуляції метаболізму заліза.

При досягненні балансу заліза певна його частина зберігається у клітинах у формі внутрішнього феритину. Апоферитин є зберігаючим білком для заліза. Після того, як залізо із просвіту кишечника потрапляє до циркулюючої крові, воно зв'язується із трансферином плазми крові [115].

Трансферин – транспортний білок, що відноситься до групи бета – глобулінів. Основною функцією є зв'язування заліза і його транспорт до місць депонування чи утилізації для забезпечення потреб організму [111, 114, 115]. Молекула трансферину має два металозв'язуючі центри (сайти) і здатна зв'язувати різні мікроелементи, зокрема залізо, цинк, кобальт, алюміній, тощо, однак спорідненість трансферину до цих металів нижча ніж до заліза. Це обов'язково необхідно враховувати при призначенні комплексних препаратів заліза, які містять вказані мікроелементи, оскільки вони будуть конкурувати із залізом за зв'язок із білками – переносниками, зменшуючи біодоступність заліза. Відстань між металозв'язуючими центрами складає $3,55 \pm 0,45$ нм. Завдяки наявності аніонів трансферин може зв'язувати залізо [111]. Спорідненість трансферину до Fe^{3+} значно вища, ніж до Fe^{2+} . Кожна його молекула може зв'язати дві молекули Fe^{3+} , що відповідає 1,14 мкг Fe на 1 мг трансферину. Для запобігання гідролізу місць контакту, одночасно з Fe відбувається зв'язування бікарбонату, що утворює прошарок між залізом і білком [115]. Трансферин насичений залізом приблизно на 30 %. Насиченість залізом визначається співвідношення концентрації заліза сироватки до концентрації трансферину сироватки (коригуючий коефіцієнт 1,41) і визначається за формулою: насичення трансферину (%) = (залізо (мкг/дл) : трансферин (мг/дл) x 1,41) x 100.

Перед тим, як залізо увійде до складу трансферину, відбувається окислення трансферину. Спочатку трансферин зв'язує аніон, як правило це HCO_3^- - потім відбувається абсорбція Fe^{2+} і його окислення у присутності молекулярного

кисню, і, як наслідок, утворюється комплекс Fe^{3+} -ТФ- CO_3^{2-} . Послідовність зв'язування заліза може бути і дещо іншою: Fe^{2+} - аніон і потім Fe^{3+} - трансферин. Для передачі заліза акцепторним клітинам трансферин зв'язується із рецептором CD71 на поверхні клітини, а потім здійснюється ендоцитоз молекули ТФ і рецептора. Комплекси ТФ – CD71 збираються і накопичуються у рециркулюючих везикулах. Останнім часом, ця властивість трансферину і його рецептора використовується для цілеспрямованого транспорту лікарських засобів у клітини [111]. Залежно від насичення залізом виділяють: апотрансферин, ТФ (Fe) та ТФ (Fe)₂. У стані фізіологічної рівноваги у здорової людини у плазмі крові міститься 39,2 % - апотрансферину, 11,2 % - С – кінцевого ТФ (Fe), 22,9% - N – кінцевого ТФ (Fe) та 26,7 % - ТФ (Fe)₂ (6-8). С – та N – кінцеві фрагменти молекули трансферину і апотрансферин взаємодіють з одним атомом заліза. Ці ізоваріанти виявлені у крові, у спинномозковій та інтерстиціальній рідинах. Важливим джерелом трансферинового заліза є фагоцитовані еритроцити, у яких залізо вивільняється під дією гемоксигенази макрофагів.

Залізо досить міцно зв'язане із трансферином і надходження комплексу Fe – ТФ у клітину здійснюється за допомогою трансферинового рецептору (ТФР). Трансфериновий рецептор є трансмембранним глікопротеїном, який складається із двох ідентичних поліпептидних ланцюгів. Позаклітинна частина рецептора складається із трьох α-доменів. Із одним із них нековалентно асоціюється β₂ – мікроглобулін, який стабілізує структуру ТФР.

Трансфериновий рецептор експресується на всіх клітинах, що потребують залізо, окрім високодиференційованих. 80 % трансферинових рецепторів локалізовано на поверхні еритроїдних попередників, що містяться у кістковому мозку. Значна їхня кількість експресується також на клітинах плаценти і клітинах, що діляться.

Концентрація розчинних трансферинових рецепторів у нормі становить 5,6 мг/л, але при залізодефіцитній анемії підвищується, завдяки чому можна оцінити стан еритропоезу [95]. Вміст розчинних трансферинових рецепторів

збільшується і при перебігаючих проліферативних, у тому числі і пухлинних процесах, надаючи визначенню трансферинових рецепторів діагностичного значення.

Трансферин синтезується переважно у печінці, у нейронах та лімфоцитах. Регулювання цього процесу у лімфоцитах здійснюється гама – інтерфероном, інтерлейкінами – 1, - 2, - 6 і фактором некрозу пухлин (6, 7). Гени, які відповідають за експресію CD71 відіграють суттєву роль у експресії антигенів, пов'язаних із клітинною проліферацією. Тому CD71 можуть виступати як мішені при терапії різних лімфопроліферативних захворювань. Трансферин є і ростовим фактором, що бере участь у рості більшості клітинних культур *in vitro* [111,115]. Він виявився селективним ростовим фактором таких пухлин як рак простати і дрібноклітинний рак легень [115].

Імунологічно виділяють три групи трансферинів за антигенною структурою (А, В, С) та шість підгруп (a1, v1, v2, v3, v4, c). Різновидності молекул трансферину формують білкову антигенну систему сироватки крові – систему трансферину. Біологічна функція трансферину полягає у зв'язуванні, транспортуванні та посиленому накопиченні заліза у разі його надлишку. Наразі залізо розглядають як малотоксичну хімічну сполуку, що має слабкофіброгенну та слабкоподразнюючу дії, тому перенавантаження залізом є токсичним для організму [103-109]. За гігієнічною класифікацією залізо і його оксиди відносять до III та IV класів небезпеки. Як свідчить аналіз літератури останніх років, зацікавленість до метаболізму заліза і чинників, які його супроводжують, в умовах підвищеного накопичення і захворювань, пов'язаних із перевантаженням залізом зростає [116-122]. Очевидно, що при різноманітних імунних процесах та інфекціях необхідна певна кількість заліза для забезпечення функціонування систем клітинного і гуморального імунітетів, передусім, у системі фагоцитуючих макрофагів. Оскільки трансферин є переносником заліза, його слід розглядати як один із факторів резистентності організму [111].

Важливу роль для функціонування імунітетів відіграє також депонування заліза, яке відбувається завдяки білкам феритину та гемосидерину [115].

Феритин знаходиться практично у всіх тканинах. Особливо висока його тканинна концентрація і синтетична властивість у печінці, селезінці та кістковому мозку. Молекулярна маса 440 тис. Д. Білок у вільному від заліза виді називається апоферитином. Феритин складається із білкової оболонки, що оточує ядро трьохвалентного заліза у вигляді комплексів окису і фосфату заліза. Кожна молекула апоферитина може абсорбувати до 5 тис. атомів заліза, однак більшість молекул вміщують від 1 тис. до 3 тис. атомів заліза. До основних функцій феритину є утворення запасів заліза і швидкої мобілізації його залежно від потреби. Показники феритину у сироватці крові дають досить точне уявлення про кількість заліза в організмі як при дефіциті заліза, що не супроводжується соматичними захворюваннями, так і при первинному чи вторинному перевантаженні залізом. Саме тому у клінічній діагностиці показник рівня феритину рекомендують використовувати як показник, що дозволяє оцінити пул депонованого заліза [94-96, 123, 124].

Основну заліздепонувальну функцію в організмі виконує феритин печінки. Феритин слизової оболонки тонкого кишечника відповідає за перенос заліза, що всмокталось в еритроцити, до трансферину плазми. Феритин еритроїдних клітин – попередників забезпечує адекватне постачання заліза для потреб гемопоезу. Феритин селезінки виконує депонувальну роль і забезпечує видачу заліза трансферину плазми. У стані фізіологічної рівноваги рівень феритину у плазмі корелює із запасами заліза в організмі [95]. Встановлено, що у сироватці дорослої людини 1 мкг/л феритину у нормі відповідає близько 8 мг депонованого заліза. Для здорових дорослих осіб рівень феритину у сироватці крові залежить від статі і у меншій мірі від віку (2, 6, 12). У жінок дітородного віку рівень феритину складає 10 – 90 мкг/л, а у чоловіків – 30 – 200 мкг/л. У клінічній практиці визначення рівня феритину використовується для оцінки депонування заліза: зменшення рівня феритину у сироватці крові є ранньою ознакою латентного дефіциту заліза. У комплексі з іншими змінами параметрів заліза рівень феритину може свідчити про наявність залізодефіцитної анемії [94, 95, 124]. Різке підвищення показника феритину у сироватці крові може свідчити

про гемохроматоз чи про трансфузійний гемосидероз. Останнім часом рекомендують визначати базовий рівень феритину перед призначенням лікування залізодефіцитних станів і спостерігати за його динамікою у процесі лікування. Саме відновлення рівня феритину у сироватці крові свідчить про заповнення депо залізом і дозволяє переходити від терапевтичних доз до підтримуючих доз заліза чи проведення профілактичного лікування. Якщо ж рівень феритину у сироватці крові нормальний, але наявні сидеропенічний та анемічний синдроми, це може свідчити про порушення процесів утилізації заліза в еритроїдних клітинах – попередниках. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), врахувавши актуальність проблеми дефіцита заліза для людства, в 2020 році видала керівництво з оцінки статусу заліза в організмі за рівнем сироваткового феритину як для окремих категорій населення, так і в популяції [125].

Рівень феритину у сироватці крові збільшується і при наявності різного роду пухлин в організмі: раку яєчок, простати, підшлункової залози, легень, прямої кишки, при гострих лейкоміях, хронічній мієлоїдній лейкомії, лімфомі Ходжкіна, інших лімфомах, мієломній хворобі. Збільшення рівня феритину у сироватці крові при означених захворюваннях можливе у 5 – 7 разів [94-95,115]. Концентрація феритину збільшується при захворюваннях печінки, які супроводжуються деструкцією гепатоцитів. При цьому феритин безпосередньо вивільнюється із клітин печінки, які його депонують. Відповідно, підвищення вмісту феритину у сироватці крові може бути як онкомаркером, так і ознакою захворювання печінки.

Для постійної підтримки нормального вмісту заліза в організмі, воно повинно надходити в організм або з їжею, або ж призначатись перорально чи внутрішньовенно. Надходження з їжею залежить від характеру їжі (у вегетаріанців абсорбція нижча, ніж у «м'ясоїдів») та від її калоражу (6 мг елементарного заліза всмоктується із 1000 калорій). Для відновлення втраченого заліза споживання елементарного заліза повинно становити 1,0 мг/добу, а для жінок, які менструють – 1,4 мг/добу. У той же час у США середнє споживання

заліза становить 15 мг/добу, зокрема, у жінок – 11 мг/добу. Основним регулятором балансу заліза є процеси абсорбції біометалу у травному тракті. При дефіциті в організмі абсорбція заліза збільшується, а при надлишку – знижується.

Склад їжі та медикаменти суттєво впливають на процеси всмоктування. Так, аскорбінова кислота підвищує всмоктування Fe^{3+} і у меншій мірі Fe^{2+} , фосфати і фітати знижують абсорбцію на 50 %. Залізо, що знаходиться у різних продуктах має різну біодоступність. Порівняно з лікарськими препаратами Fe^{2+} біодоступність заліза овочів становить 1/20, заліза курячих яєць – 1/8, а заліза печінки і гемоглобіну – від 1/2 до 2/3.

На даний час, виявлено декілька раніше невідомих білків, два з яких – мобілферин і $\text{v}3$ -інтегрин, які полегшують всмоктування Fe^{3+} , а двовалентний транспортер металів - Fe^{2+} . Стимулятор транспорту заліза полегшує абсорбцію обох сполук заліза [115]. Означені білки забезпечують надходження заліза в ентероцити. Надходження заліза у кров з клітин кишечника здійснюється базолатеральним транспортером заліза, гефестином, що є гомологом церулоплазміну та комплексом трансферинового рецептору з білком спадкового гемохроматозу. Зазначені переносники заліза присутні не тільки в ентероцитах, але і у нуклейованих клітинах інших органів.

З їжею в організм залізо надходить у вигляді феро(Fe^{2+})- і переважно фері(Fe^{3+}) – іонів, причому тривалентне залізо розчинне у кислому середовищі шлунку. При надходженні шлункового вмісту у кишечник рН хімусу підвищується і Fe^{3+} утворює нерозчинні солі. За цих умов тільки муцин, хелатуючи залізо, здатний підтримати фері – іон у розчинному стані. На мембрані ентероцитів комплекс муцин – залізо – $\text{v}3$ – інтегрин взаємодіє з мобілферином, що знаходиться у цитоплазмі клітин просвіту кишечника. Мобілферин – мономерний білок з молекулярною масою 56 кДа, гомологічний до кальретикуліну, зв'язується з карбокситермінальним фрагментом альфа –

ланцюга інтегрин. По ланцюжку муцин – інтегрин – мобілферин залізо надходить у клітину [115].

Можна зробити припущення, що соціально-економічний устрій, особливості культури, традиції харчування населення Закарпаття відбиваються на виникненні і формуванні залізодефіцитних станів. Розвиток залізодефіцитного стану чи наявність ознак ЗДА визначаються величиною запасів заліза [94-96]. Клінічні прояви ЗДА включають різноманітні симптоми, оскільки всі системи організму потерпають внаслідок анемічної гіпоксії, ознак тканинного дефіциту заліза (сидеропенічного синдрому) та метаболічних порушень (синдром ендогенної метаболічної інтоксикації).

Анемічний синдром клінічно проявляється загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності, головним болем, запамороченням, серцебиттям, задишкою під час фізичних навантажень, блідістю шкіри тощо. Сидеропенічний синдром зумовлений дефіцитом заліза у тканинах і може проявлятися зміною шкірних покривів (їх сухість), зміною придатків шкіри - ламкість та посмугування нігтів, випадіння волосся, неможливість відростити довге волосся внаслідок його ламкості, відчуття поколювання і пекучості язика, спотворення смаку у вигляді пристрасті до неїстівних речовин (крейди, попелу, глини, землі, льоду, зубної пасти тощо) і зміною нюху - пристрасті до запаху гуми, бензину, паленого, фарби, ацетону тощо. У ротовій порожнині та по ходу всього травного тракту, виявляють атрофічні зміни, формується глосит. Морфофункціональні зміни травного тракту зумовлюють зниження апетиту і анорексію, сидеропенічну дисфагію, відрижку і блювання після вживання їжі. Спостерігають зниження кислотоутворюючої функції шлунку, активності амілази, ліпази, трипсину. Наслідком цих змін у травному тракті є формування синдрому мальабсорбції. Проявом сидеропенічного синдрому може бути енурез та дизуричні явища. М'язеву слабкість, що спостерігається у переважної більшості хворих на ЗДА, пояснюють дефіцитом залізовмісних ензимів. Дистрофічні зміни склер очей проявляються

специфічними змінами у вигляді симптому "блакитних склер" [94-96, 123, 124, 126].

Нами було проведено дослідження частоти симптомів ЗДА у пацієнтів із високогірних (n=10) і низькогірних (n=10) районів Закарпаття. Загальні симптоми анемії, такі як запаморочення, слабкість, головний біль, частіше у вечірній час, задишка, відчуття серцебиття, схильність до знепритомнення (особливо в задушливих помешканнях), миготіння "мушок" перед очима, сонливість вдень і погане засинання вночі спостерігались у 20 (100%) обстежених. Частина хворих – по 8 у кожній групі (80%) були гіперчутливими до холоду, що очевидно обумовлено недостатнім кровопостачанням шкіри. Виразність скарг, що пояснюються загальними симптомами анемії, залежала від адаптації хворого до анемії. Чоловіки переносили анемію гірше, ніж жінки, а хворі віком 50-59 років - важче, ніж молоді. Краще адаптованими до анемії були хворі з повільним темпом анемізації. У 5 (50%) хворих із високогірних районів віком 50-59 років, які хворіли на ішемічну хворобу серця, посилення анемізації провокувало частіші напади стенокардії. У частини з них – 3 (30%) пацієнтів, через наявність вираженої анемізації, періодично з'являлися або збільшувалися ознаки серцевої недостатності (анемічне серце). У 8 (80%) обстежених із високогірних районів (проти 50% із низькогірних), відзначали негативний вплив анемії стосовно психіки: у 6 (60%) хворих спостерігали дратівливість, у 7 (70%) - знервованість, у 5 (50%) - плаксивість, а у 9 (90%) пацієнтів - зниження пам'яті й уваги.

Клінічні прояви сидеропенічного синдрому у обстежених нами хворих були надзвичайно різноманітними, адже сидеропенія, що виникає у хворих на ЗДА, сприяє розвитку і різноманітних симптомів. При проведенні аналізу клінічних проявів сидеропенічного синдрому у обстежених нами хворих, ми вирішили згрупувати прояви нестачі заліза у організмі пацієнтів наступним чином:

1. Зміни м'язевого апарату спостерігали у 18 (90%) хворих, що проявлялося м'язевою слабкістю і швидкою стомлюваністю м'язів при фізичних

навантаженнях. У 10 (50%) хворих відмічали імперативні поклики на сечовиділення, у 5 (25%) пацієнток - неможливість утримувати сечу при сміху і кашлі, а у 1 (5%) хворої - енурез.

2. Зміни шкіри та її придатків спостерігали у 20 (100%) обстежених хворих. У 18 (90%) обстежених виявляли сухість і лущіння шкіри, у 10 (50%) шкіра була в'ялою, схожою на пергамент, на ній легко утворювалися тріщини. У 1 (5%) хворого виявили тріщини анального отвору, а ще у 2 (10%) хворих - тріщини зустрічалися в куточках рота, на стопах, долонях. У 18 (90%) хворих спостерігали тьм'яне і ламке волосся, у 16 (80%) пацієнтів воно посилено випадало. Серед обстежених, у 5 (25%) хворих відзначали зміни нігтів: потончення, ламкість, поперечну посмугованість. Койлоніхію, що є ознакою тривалого та глибокого дефіциту заліза, спостерігали у 2 (10%) хворих.

3. Зміни травного тракту у обстежених хворих. Частина хворих – 18 (80%) відзначали відчуття важкості в епігастральній ділянці живота, 16 (80%) погіршення апетиту, 16 (80%) диспептичні симптоми, 6 (30%) нудоту, 10 (50%) метеоризм, 6 (30%) хворих затвердіння, а 8 (40%) схильність до діареї.

У 4 (20%) обстежених спостерігали зміни видимих слизових оболонок травного тракту. При огляді рота і ротової порожнини у 2 (10%) хворих зустрічалися тріщини в куточках рота (cheilosis), у 1 (5%) - ерозії (ангулярний стоматит). У 6 (30%) пацієнтів виявляли пародонтоз, а у 18 (90%) - карієс. Глосит у обстежених хворих виявляли в 1% випадків (2 хворих). За його наявності хворі скаржилися на відчуття розпирання в язиці, його щеміння, почервоніння кінчика. У цих хворих виявляли також повну атрофію сосочків язика. У 8 (40%) хворих спостерігали зміни сприймання смаку (pica chlorotica), що виражалося в нескоримому бажанні до поїдання чого-небудь не- або малоїстівного: землі (геофагія), крейди – у 1 (5%) хворого глини – у 2 (10%) хворих, льоду (пагофагія) – у 1 (5%) пацієнта, крохмалю (амілофагія) – у 1 (5%) хворого, сирого тіста – у 1 (5%) обстеженого, фаршу – у 1 (5%) пацієнта та сухої локшини і крупів – у 1 (5%) хворих. Нерідко у обстежених хворих з'являлося просте прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми, як правило, швидко зникали

після призначення препаратів заліза. Сидеропенічну дисфагію - синдром Пламмера–Вінсона (Plummer–Vinson), що виникає внаслідок сухості слизової стравоходу, її атрофії, спастичного стану верхнього відділу стравоходу спостерігали у 2 (10%) обстежених. Атрофічний гастрит та зниження шлункової секреції виявляли у 16 (80%) хворих.

4. Зміни слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів виявляли у 6 (30%) хворих, серед них : хронічний атрофічний риніт - у 1 (5%) обстежених, атрофічний фарингіт – у 2 (10%) пацієнтів, у 3 (15%) хронічний атрофічний трахеїт та бронхіт. У 1 (5%) хворих відмічали порушення сприйняття нюху, що проявлялося пристрасстю до незвичайних запахів: бензину, гасу, газетного паперу, мазуту.

5. Зміни слизової органу зору у вигляді "симптома синіх склер" виявляли у 16 (80%) обстежених хворих.

6. Зміни терморегуляції, що проявлялося постійним субфебрилітетом, виявляли у 1 (5%) хворих. Інших причин, окрім дефіциту заліза, для його виникнення при обстеженні хворих ми не знаходили. На наш погляд, означений симптом можна вважати однією із числа ознак виразної ендогенної метаболічної інтоксикації у хворих на ЗДА. Очевидно, що він може бути обумовлений порушенням діяльності структур терморегуляції в умовах накопичення фізіологічно-активних сполук.

7. Дистрофічні зміни внутрішніх органів, що є результатом метаболічних та ферментативних порушень за умов дефіциту заліза і наслідком анемічної гіпоксії, виявляли у всіх обстежених. Зокрема, вторинну анемічну сидеропенічну міокардіодистрофію виявляли у 16 (80%) хворих. Її проявами у обстежених нами хворих було: розширення межі перкуторної тупості серця вліво, посилення першого тону на верхівці серця, зміни реполяризації за даними ЕКГ. Велоергометрична проба у хворих на ЗДА, як правило, вказувала на зниження межі фізичного навантаження (зменшення вольтажу сегмента ST на 1 мм і більше при проведенні проби навантаження ходьбою). У деяких хворих – 2 (10%) пробу припиняли через появлення виразної слабкості і наявність задишки.

При Ехо-КГ у обстежених хворих знаходили ознаки гіпертрофії міокарда, частіше - міжшлуночкової перетинки. Такі зміни можна пов'язати з роботою серця при анемії в гіпердинамічному режимі (компенсаторне підвищення частоти скорочень серця, серцевого викиду, обсягу циркуляції і швидкості кровотоку).

На відміну від більшості інших анемій, ЗДА зазвичай не супроводжується значним зниженням еритроцитів в одиниці об'єму крові [127,128]. Варто відмітити, що для високогір'я характерний розвиток вторинного симптоматичного еритроцитозу. Цей факт може знівелювати характерні зміни периферичної крові, які властиві ЗДА [100]. Для лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії використовують різноманітні методи. Перш за все це гемоглобінометрія, визначення кількості еритроцитів та їх морфологічна характеристика, еритроцитометрія, визначення гематокритного числа, колірного показника та індексів еритроцитів, підрахунок кількості ретикулоцитів [94-96]. Доступним та інформативним показником є колірний показник. Він відображає вміст гемоглобіну в еритроциті і становить собою розрахункову величину. Однак важливо відмітити, 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.

Результати еритроцитометрії є суттєвим моментом для уточнення характеру анемії [128]. Для ЗДА властиве зміщення еритроцитометричної кривої Прайс Джонса вліво, за рахунок збільшення кількості мікроцитів у периферичній крові. Мікроцити це еритроцити із діаметром 6,9 мкм і менше. У здорових людей еритроцити, залежно від діаметру, поділяються на: нормоцити (діаметр 7,0-8,0 мкм) – 68%, мікроцити - 15,2%, макроцити (діаметр 8,0 мкм і більше) - 16,8%. Важливо, що при активації компенсаторно пристосувальних 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 дефіциті заліза краплеподібні еритроцити (дакріоцити) і плантоцити. Анізоцитоз і пойкилоцитоз є ще одними лабораторними ознаками ЗДА [94-96]. Вторинні метаболічні порушення, які виникають в умовах сидеропенії та анемічної гіпоксії у хворих на ЗДА, значно змінюють функціонування систем підтримки гомеостазу, важливою ланкою серед яких є еритроцити периферичної крові. При ЗДА значно змінюються фізичні, біохімічні, морфофункціональні властивості еритроцитів. Зміни еритроцитів при ЗДА слід розглядати як наслідок порушень процесів еритропоезу в умовах дефіциту заліза та участь даних клітин у компенсаторно-приспосувальних реакціях, спрямованих на усунення анемічної гіпоксії та посилення оксигенації периферичних тканин [95].

На співвідношення між об'ємами плазми і формених елементів вказує гематокритне число. Цей показник використовується для оцінки ступеня важкості анемії, та для розрахунку величин, що відображають різноманітні характеристики еритроцитів. Використання розрахунків з урахуванням відхилення на гематокритне число, робить більш точними визначення вмісту біохімічних параметрів у хворих на анемії та еритроцитози [129].

Показник МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin) у хворих на ЗДА знижений, оскільки він відображає гіпохромію. Показник МСНС (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) вказує на ступінь насичення еритроцита гемоглобіном у відсотках. Для ЗДА властиве зменшення даного показника. Середній об'єм еритроцитів MCV (Mean Corpuscular Volume) також знижений при залізодефіцитній анемії. Цей показник визначають 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. У нормі RDW дорівнює 11.5-14.5%, а при ЗДА цей показник більший.

Анізоцитоз характеризує коливання об'єму еритроцитів. Більш точно цей показник можна виявити прибором при автоматичному підрахунку, ніж при візуальній оцінці мазка крові. За допомогою мікроскопа оцінка ступеню анізоцитозу може супроводжуватись цілим рядом помилок. Наприклад, при висушуванні еритроцитів у мазку крові їх діаметр зменшується на 10-12%, у товстих мазках еритроцити менших розмірів, ніж у тонких. Позбавитися артефактів можна завдяки автоматизованому підрахунку 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 1 тис. еритроцитів, причому в нормі зустрічаються тільки ретикулоцити III і IV ступеня зрілості. Посилення регенерація еритроїдного паростка кровотворення супроводжується збільшенням вмісту ретикулоцитів 0, I, та II ступенів зрілості. Це називається лівим зсувом ретикулоцитарного ряду. У хворих на ЗДА кількість ретикулоцитів до призначення лікування, зазвичай, залишається в межах норми [94-96]. Іноді можливе зменшення чи незначне підвищення кількості ретикулоцитів при ЗДА. На стадії верифікації діагнозу це може свідчити про значні хронічні крововтрати [94]. Після призначення патогенетично обґрунтованого лікування у пацієнтів із ЗДА спостерігають позитивне зрушення кількості ретикулоцитів починаючи з 5-го дня, а на 7-10-й день розвивається ретикулоцитарний криз. Відсутність зрушення кількості ретикулоцитів у хворих на ЗДА при прийомі препаратів заліза може свідчити про невірно верифікований діагноз, наявність онкологічних захворювань чи неадекватність лікування [96].

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: P₀ - число ретикулоцитів у крові у %; P₄ - 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 кровообігу. Розгорнутий аналіз периферичної крові з визначенням кількості ретикулоцитів має бути обов'язковим дослідженням для верифікації діагнозу анемії будь-якого походження [94-96].

При набутих гемолітичних анеміях спостерігається значне підвищення кількості ретикулоцитів (в період гемолітичного кризу до 300-400%) [94]. Спадковим формам гемолітичних анемій також властиві високі цифри кількості ретикулоцитів [96]. Кількість ретикулоцитів може бути індикатором величини дефекту еритроцитарних ензимів глюкозо-6-фосфатдегідрогенази чи піруваткінази. При таласемії та гемоглобінопатіях відмічається ретикулоцитоз із зрушенням ретикулоцитарного ряду вліво до ядромістких клітин. Ступінь вираженості ретикулоцитозу та тяжкість перебігу захворювання пропорційно залежать одне від одного. Підвищення кількості ретикулоцитів у периферичній крові є характерною ознакою для анемії Якша-Гайема або малярії [95].

Зменшення кількості ретикулоцитів спостерігається у хворих на мегалобластні анемії, кількість, особливо при важкому перебігу захворювання [94,96]. Однак, бувають нормальні і навіть дещо підвищенні показники кількості ретикулоцитів. Після верифікації діагнозу мегалобластної анемії за результатами аспіраційної біопсії кісткового мозку з підрахунком мієлограми, призначення препаратів вітаміну В12 чи фолієвої кислоти (залежно від етіологічного чинника)

супроводжується позитивним зрушенням кількості ретикулоцитів на 3-5 добу та розвитком ретикулоцитарного кризу починаючи з 7-ї доби від початку призначення терапії. В кістковому мозку зникають ознаки мегалобластозного еритропоезу, а повне відновлення настає через 1,5-2 місяці. До того часу нормалізується кількість ретикулоцитів і у периферичній крові [94,96].

При захворюваності на анемії ступінь ретикулоцитозу є важливим лабораторним показником для оцінки регенераційної здатності системи еритроциту. Показник кількості ретикулоцитів може бути інформативним при скринінгових дослідженнях для виявлення деяких безсимптомних форм анемій, гемоглобінопатій, диференційної діагностики анемій, для оцінки ефективності терапії прогнозування перебігу захворювань.

Показник метаболізму заліза при ЗДА характеризуються зниженим рівнем вмісту заліза у сироватці (нормальні показники для чоловіків – 13 – 30, для жінок – 12 – 25 мкмоль/л), підвищеною загальною залізовв'язуючою здатністю сироватки крові (нормальні показники 30-85 мкмоль/л). Різниця між цими двома показниками відображає латентну залізовв'язуючу здатність сироватки (в нормі менше 47 мкмоль/л). При ЗДА цей показник підвищений. Співвідношення показника заліза сироватки і загальної залізовв'язуючої здатності вказує на насичення залізом трансферину (в нормі 16-50%). При ЗДА цей показник знижений. Для ЗДА характерне зменшення кількості феритину у сироватці крові (норма 15-150 мкг/л). Окрім визначення показника феритину для оцінки запасів заліза в організмі, рідко, але може застосовуватись десфераловий тест. Визначення протопорфіринів у еритроцитах у пацієнтів із ЗДА вказує на їх збільшення (норма – 18–89 мкмоль/л). Завдяки радіологічним дослідженням виявляють збільшення кліренсу заліза плазми. Таким чином, лабораторним критерієм ЗДА є гіпохромна анемія, що супроводжується морфологічними змінами еритроцитів, зниженим вмістом сироваткового заліза, підвищенням загальної залізовв'язуючої здатності крові, зменшенням насиченості трансферину залізом і зниженням концентрації феритину у сироватці крові.

Група по боротьбі з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004) в якості верифікаційних критеріїв ЗДА рекомендувала використовувати 3 показники: падіння рівня гемоглобіну нижче вікових і статевих норм; зниження вмісту ФН менше 12 мкг/л; підвищення рівня рТФР понад 7 мкг/л. Разом з тим, рекомендації ВООЗ (2020) останнього часу скеровують орієнтуватися переважно на показник рівня ФН у сироватці крові [125].

Вчасна діагностика ЗДА дозволяє вибрати обґрунтовану стратегію лікування. Лікування хворих повинно бути патогенетично обґрунтованим, комплексним і становити цілісну лікувальну програму, якої пацієнт повинен ретельно дотримуватись та яка повинна контролюватись лікарем. Лікування спрямовується як на усунення симптомів анемії так і на ліквідацію дефіциту заліза, і поповнення його запасів в організмі. Схема лікування повинна включати в себе: усунення етіологічних чинників, раціональне лікувальне харчування, патогенетичне лікування препаратами заліза та профілактичні заходи із запобігання рецидиву [123,124,126]. Хворим із ЗДА рекомендують дієту, що збагачена залізом. За добу в організм може всмоктатись максимум 2 мг заліза з їжі. Залізо із продуктів тваринного походження всмоктується набагато краще і в більшій кількості, ніж із продуктів рослинного походження. Найкраще всмоктується двовалентне залізо, яке входить до складу гема. Залізо м'яса всмоктується краще, а у печінці воно міститься переважно у вигляді феритину, гемосидерину та у вигляді гема, тому із печінки воно всмоктується гірше, ніж залізо м'яса. Із яєць та фруктів залізо всмоктується у малих кількостях. Краще всього залізо всмоктується з телятини (22%) та з риби (11%), з бобів, яєць, фруктів всмоктується тільки 3% заліза, а з рису, шпинату, кукурудзи - 1%. Дієта хворого на ЗДА має складатись із 130 г білків, 90 г жирів, 350 г вуглеводів, 40 мг заліза, 5мг міді, 7 мг марганцю, 30 мг цинку, 5 мкг кобальту, 2 мг метіоніну, 4 г холіну, вітамінів групи В і С. Хворому рекомендують продукти, що містять залізо: телятина, риба, печінка, нирки, легені, яйця, крупи - гречана, вівсяна, бобові, білі гриби, какао, шоколад, зелень, овочі, горох, квасоллю, яблука, пшеницю, персики, родзинки, чорнослив. Для нормального кровотворення

організм потребує не тільки залізо, але й мікроелементи. Мідь входить до складу окислювальних ферментів цитохромоксидази і дифенолоксидази, стимулює кровотворення (синтез гемоглобіну та перетворення ретикулоцитів в еритроцити). Добова потреба дорослої людини складає приблизно 2-3 мг. Продуктами багатими на мідь є зернові культури (пшениця, овес, ячмінь), крупи (вівсяна, гречана, перлова), бобові (горох, квасоля), гриби, полуниця, лохина, чорна смородина, кавун, печінка, телятина. Зменшення показників міді в організмі також приводить до розвитку анемії. Марганець також впливає на механізми еритропоезу і утворення гемоглобіну, а також стимулює окислювальні процеси. Добова потреба в марганці складає 5-7 мг. Марганцем багаті продукти рослинного походження (пшениця, овес, ячмінь), крупи (вівсяна, перлова, пшенична, рисова) бобові (горох, квасоля), петрушка, кріп, шпинат, малина, лохина, чорна смородина. Цинк також стимулює утворення гемоглобіну і еритроцитів. Добова його потреба складає 10-15 мг. На цинк багаті дріжджі, печінка, нирки, легені, телятина, сири, бобові, зерна злаків, гриби, яйця курячі, куряче м'ясо. Кобальт входить до складу ціанокобаламіну. Цей метал посилює всмоктування заліза в кишечнику та його використання при синтезі гемоглобіну та еритроцитів. Добова потреба в кобальті складає 0,05-0,2 мг. На кобальт багаті печінка, нирки, молоко, риба, бобові, зернові злаки та крупи, чорна смородина, малина, агрус, петрушка, груші, вишні, арахіс, мигдаль, абрикоси. За відсутності протипоказань хворим на ЗДА рекомендовано вживання меду. Фруктоза, яка у ньому міститься (40%), сприяє всмоктуванню заліза у кишечнику. Мікроелементи, які містить мед, знаходяться у формі, найбільш придатній для всмоктування. Перевага надається темному меду, оскільки він містить у 4 рази заліза, міді в 2 рази, марганцю в 14 раз більше, ніж світлі сорти. На добу потреба в меду складає 100 г (на 3-4 прийоми) (50, 55, 57, 59). Фітозбір, у якому містяться листя кропиви, череди, полуниці, чорної смородини, а також відвар чи настій із плодів шипшини також рекомендовані для пацієнтів із ЗДА. Отже, лікувальне харчування є важливим компонентом комплексної терапії для пацієнтів із ЗДА, однак, для відновлення рівня заліза необхідне призначення препаратів заліза. Ще

з часів Давнього Єгипту та Риму залізо використовувалось як лікарський препарат, але пік його використання сягнув 1832 року, коли була встановлена ефективність препарату заліза при хлорозі.

На сьогодні у медичному арсеналі є доволі багато різноманітних препаратів заліза, як для внутрішнього прийому, так і для парентерального введення. Лікування залізодефіцитних станів базується на принципах відновлення дефіциту заліза в організмі та усуненні можливих причин його виникнення. Лікування можна починати тільки після встановлення діагнозу та причини виникнення. Саме усунення причини та патогенетично обґрунтована терапія є основними складовими комплексу заходів для лікування ЗДА [94-96, 110, 123, 126].

Перевага надається високодозовим препаратам заліза, оскільки добова доза двовалентного заліза повинна становити не менше 2 мг/кг маси тіла у дорослих, що в середньому становить на добу 100-300 мг елементарного заліза. Підбір препарату необхідно здійснювати з урахуванням особливостей перебігу ЗДА та супутніх захворювань. Гемотрансфузії при ЗДА не є патогенетично обґрунтованим методом лікування і їх слід використовувати тільки при наявності життєвих показань.

До тепер, процеси формування таких ускладнень дефіциту заліза, як анемічний, сидеропенічний синдроми, механізми ушкодження органів та систем у організмі людини внаслідок гіпоксії та сидеропенії недостатньо вивчені. Нещодавно з'явилися дані щодо синдрому метаболічної інтоксикації, який виникає внаслідок значного розбалансування обміну речовин і накопичення в тканинах сполук, що справляють патологічний вплив та порушують функціонування всіх органів та систем організму. У плазмі крові здорової людини міститься 4-7 мг заліза, а його концентрація протягом доби може коливатись від 12,5 до 30,4 мкмоль/л. Найвища його концентрація вранці - від 7 до 10 години, а найнижча увечері - між 20 та 22 годинами. При гострих та хронічних запальних процесах, пухлинах, гострому інфаркті міокарду можна спостерігати зниження вмісту заліза у плазмі крові. При пропасниці та гострій

стадії інфекційних захворювань завжди настає гіпоферимія, що є наслідком компенсаторно-приспосувальної реакції. Організм зменшує постачання заліза до тканин і таким чином гальмує розмноження бактерій, поділ яких залежить від наявності заліза та зменшення інтенсивності альтернативних аутоокислювальних процесів у них. При значному дефіциті заліза вміст його у сироватці зменшується. Однак, нормальні показники вмісту заліза в сироватці не виключають наявності латентного дефіциту заліза [94-96]. Встановлено взаємозв'язок обміну заліза з метаболізмом інших мікроелементів. Біологічна ефективність використання мікроелементів у організмі визначається рівнем збалансованості раціонів, поживними та біологічно активними речовинами, ступенем засвоєння та депонування мікроелементів, їх взаємодією між собою та іншими речовинами в процесі травлення, всмоктування у травному тракті, транспортування, проміжного обміну та засвоєння, екскреції, діяльності регуляторних систем, а також фізіологічним станом організму, статтю, віком тощо. Важливим є не тільки вміст мікроелементів у їжі, а й їхня засвоюваність. Утилізація мікроелементів у травному тракті від впливу багатьох сполук, значна частина яких здатна викликати інгібіцію абсорбції. Утворюючи комплексні сполуки з органічними речовинами, мікроелемент може краще засвоюватись. Так залізо, мідь та цинк здатні утворювати комплекси з амінокислотами, що підвищує їхню біодоступність. Результатами численних досліджень доведено, що в організм людини містить у собі 50 мінеральних елементів. Є фактом і те, що 26 із 50 елемент необхідні для забезпечення життєдіяльності. Елементи, концентрація яких не перевищує 0,01% у організмі людини називаються мікроелементами. До них відносяться залізо, цинк, мідь, марганець, кобальт, олово, селен, нікель, хром, молібден, йод, ванадій, фтор, кремній. Метаболізм заліза дуже тісно пов'язаний з обміном цих мікроелементів у організмі людини, і цілком очевидно, що ЗДА слід розглядати як полімікроелементоз.

Основою лікування ЗДА є використання препаратів заліза з високим ступенем його абсорбції [94-96]. Найкращою фізіологічною формою для всмоктування заліза у кишечнику є двовалентне залізо. Аскорбінова, нікотинова,

янтарна кислоти, а також мальтоза, сорбітол, фруктоза, цистеїн сприяють всмоктуванню і відновленню заліза в кишечнику. На основі цих препаратів створені препарати двовалентного заліза. Їх призначення у максимально допустимих граничних дозах (200-300 мг заліза) через 6-8 тижнів від початку лікування призводять до покращення стану хворих та часткову нормалізацію гематологічних показників, однак можуть призвести і до інтоксикації [103-109]. Більш оптимальну абсорбцію заліза та інших мікроелементів забезпечують D-, L-амінокислоти, які поєднані в хелатному комплексі з відповідним елементом. Застосування таких препаратів для лікування ЗДА забезпечують позитивні клінічні і лабораторні результати [95]. Комбінація заліза з фолієвою кислотою, вітаміном B₁₂ і аскорбіновою кислотою сприяє підвищенню його біодоступності та ефективності терапії ЗДА. При ЗДА такі препарати за короткий термін забезпечують регрес клінічних симптомів захворювання і швидкий приріст рівня гемоглобіну. Разом з тим, для феропрепаратів, основу, яких складає двовалентне залізо, характерними є низька його абсорбція, високий процент побічної дії та ускладнень, недостатня комплаєнтність. Обов'язковою умовою ефективної терапії ЗДА є довготривале призначення цих препаратів [94, 96].

Тільки після чіткої верифікації діагнозу ЗДА, з урахуванням фізіологічного стану хворого та наявних супутніх захворювань лікарем призначаються оральні іонні форми заліза. Хворим на ЗДА похилого і старечого віку слід призначати препарати, що містять залізо у формах, які забезпечують повільне його вивільнення з обережністю. У цієї категорії хворих спостерігається сповільнена перистальтика кишечника, затвердіння, порушення всмоктування. Наслідком може бути накопичення концентрації заліза у кишечнику, що є шкідливим для організму. Для хворих похилого та старечого віку доцільніше призначати полікомпонентні препарати заліза або монокомпонентні препарати заліза у поєднанні з вітамінно-мікроелементними засобами, оскільки за патофізіологічними механізмами розвитку у переважній більшості випадків ЗДА носить полідефіцитний характер. Якщо наявні хронічні запальні процеси травного тракту або виразкова хвороба доцільним буде призначення препаратів,

що містять компоненти з протекторною дією стосовно слизової оболонки кишечника [96].

Добра розчинність, високі дисоціативні властивості, пасивний механізм всмоктування обумовлюють цілий ряд побічних ефектів і небажаних властивостей. Пероральне призначення препаратів заліза може ускладнюватися такими явищами як анорексія, нудота, металевий присмак у роті, відчуття переповнення шлунку, блювання, затвердіння або діарея. Для зменшення явищ анорексії та нудоти рекомендують приймати препарати заліза під час або одразу після вживання їжі. Патогенетично діарея при призначенні препаратів заліза, як правило, обумовлена утворенням в кишечнику сірчистого заліза із сірководню, що там міститься. Сірчисте залізо стимулює скорочувальну функцію гладеньких м'язів стінки кишечника, що проявляється діареєю. Для зменшення явищ затвердіння хворим на ЗДА рекомендують вживати у їжу більше продуктів, які містять клітковину. Всі пероральні засоби заліза фарбують кал у чорний колір різної інтенсивності [94-96, 130, 131].

При призначенні препаратів заліза варто проводити моніторинг показників периферичної крові (ретикулоцити, морфологія еритроцитів, параметри трансферина, феритина), дотримуючись адекватної дози препарату на кг маси тіла пацієнта, тривалості прийому та відсутності побічних явищ.

У даному розділі монографії ми зупинилися на загальних принципах патогенезу, формуванні клінічних симптомів і синдромів при ЗДА, з акцентом на її особливості в умовах високогір'я Закарпаття. Оскільки захворювання на ЗДА спричинює зниження працездатності, є причиною виникнення патологічних симптомів і формування синдромів, а отже має соціально-економічне значення, є нагальна потреба у подальшому дослідженні і виявленні можливих відмінностей у клінічних, лабораторних проявах захворювання з метою своєчасної діагностики і лікування.