

І.О.Родіонова, О.Ю.Губська

**ЗАГАЛЬНІ ТА ОКРЕМІ ПИТАННЯ
АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ В КЛІНІЧНІЙ
ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ІНТЕРНА**

**ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ: ТА СЛУХАЧІВ КУРСІВ
ТЕМАТИЧНОГО УДОСКОНАЛЕННЯ**

Київ-2019

Рекомендовано для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), центрах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів, у навчальному процесі для слухачів курсів тематичного удосконалення.

Загальні та окремі питання анемічного синдрому в клінічній практиці лікаря-інтерна. Родіонова І.О., Губська О.Ю.//Посібник для лікарів-інтернів та слухачів курсів тематичного удосконалення (нововведення в сфері охорони здоров'я) для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), закладах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів)/ Київ, НМУ імені О.О. Богомольця, 2019р. 65с.

Рецензенти:

Клименко С.В. – завідувач відділу медичної генетики ДУ “НЦРМ” НАМН України, експерт МОЗ України з гематології, доктор медичних наук, професор

Анохіна Г.А. – професор кафедри дієтології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Шипулін В.П. – завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Для використання матеріал рекомендований Вченою радою НМУ імені О.О. Богомольця, протокол №6 від 25 квітня 2019р.

ПЕРЕДМОВА

Синдром анемії не важко діагностувати роблячи регулярні обстеження, насамперед загальний аналіз крові. Крім гострих постгеморагічних анемії, хочемо звернути увагу на анемії, які розвиваються поступово та не викликають на початку особливої симптоматики. Такі хворі потрапляють до лікаря з іншої причини, а анемію діагностують вже при обстеженні, або коли анемія набуває важкого ступеню.

За останні роки гематологія значно збагатилась фундаментальними дослідженнями та практичними розробками завдяки досягненням морфології, імунології та цитогенетики кровотворних клітин. Це, у свою чергу, дозволило отримати додаткові характеристики показників червоної крові та провести диференціальну діагностику різних форм анемії.

Заключення о наявності анемії оснований на даних аналізу периферичної крові завдяки сучасним аналізаторам. До основних діагностичних критеріїв анемії відносять кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та показник гематокриту.

До додаткових факторів параметрів аналізу крові, що мають діагностичне значення, відносять:

- MCV (mean corpuscular volume) – середній об’єм еритроцита (нормальне значення – 80-95 мкм³);
- MCH (mean cell hemoglobin) – середній вміст гемоглобіна в еритроциті (нормальний показник – 27-31 п/г);
- MCHC (mean cell hemoglobin concentration) – середня концентрація гемоглобіна в еритроциті (нормальний показник – 30-38 г/дл);
- Ht (hematocrit) – відображає долю еритроцитів в звільненому об’ємі крові (нормальне значення 39-50% для чоловіків, 35-47% для жінок);
- Кольорний показник – відображає відносний вміст гемоглобіну в еритроциті (нормальне значення – 0,86 – 1,05);
- RDW (red cell distribution width) – ширина розподілу еритроцитів - показник анізоцитозу еритроцитів, який відображає коефіцієнт варіації об’єму еритроцитів, розраховується за допомогою більшості гематологічних аналізаторів (нормальне значення – 11,5-14,5%).

Анемія може бути проявом самих різних захворювань. З метою спрощення діагностики, звуження кола діагностичного пошуку, всі анемії в даному посібнику поділені за допомогою патогенетичної класифікації на 3 групи: перша група – пов’язані з кровотворотою (гострі та хронічні постгеморагічні), друга група – порушення з боку кровотворення або гемопоезу і третя група, що пов’язані з руйнуванням еритроцитів або гемолізом.

За наявності анемії з метою встановлення заключного діагнозу також має значення такий показник, як ШОЕ. Наприклад, високе ШОЕ спостерігається при системного червоному вовчаку, раку нирки, сепсису, які часто перебігають з анемією. Вивчення морфології еритроцитів дозволяють встановити попередній

діагноз різних форм анемії. Так, наявність гіпохромних та мікроцитарних еритроцитів передбачає залізодефіцитну анемію, а при виявленні макроцитозу, мегалоцитозу, гіперхромії еритроцитів – дефіцит вітаміну В₁₂.

На протязі багатьох років практики ми спостерігали досить велику кількість хворих на анемію в стаціонарах терапевтичного профілю і пропонуємо розглянути такі анемії в розділі: “Анемії при хронічних захворюваннях”.

Посібник розрахований на сімейних лікарів до яких частіше звертаються пацієнти з різноманітними захворюваннями, а також терапевтів, ревматологів, гематологів, гастроентерологів, нефрологів, лікарів-інтернів.

В посібнику розглянуті окремі питання основних видів анемій, причин їх виникнення та сучасних підходів до лікування.

Окремо авторами були подані відомості щодо розповсюджених в практичній діяльності лікарів-інтернів захворювань внутрішніх органів, які часто супроводжуються або самі стають причинами виникнення анемій, розглянуті їх конкретні причини та відповідні лікувальні стратегії та сучасні тенденції.

Сподіваємося, інформація нового посібника стане корисною в роботі лікарів різних терапевтичних спеціальностей.

СПИСОК ПРИЙНЯТИХ СКОРОЧЕНЬ

АІГА	аутоімунна гемолітична анемія
АХЗ	анемії хронічних захворювань
ГА	гемолітична анемія
ГКГ	глюкокортикоїдні гормони
Г-КСФ	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
Г-6-ФДГ	глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
ДВЗ	дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ЕПО	еритропоетин
ЗДА	залізодефіцитна анемія
КС	кортикостероїди
КТ	Комп'ютерна томографія
мкАТ	моноклональні антитіла
МСН	середній вміст гемоглобіну в еритроциті
МСНС	середня концентрація гемоглобіну в еритроциті
МЦЕ	маса циркулюючих еритроцитів
ПАТ	прямий антиглобуліновий тест (проба Кумбса)
ПНГ	пароксизмальна нічна гемоглобінурія
СЗСТ	системні захворювання сполучної тканини
СО	слизова оболонка
СЧВ	системний червоний вовчак
ТКМ	трансплантація кісткового мозку
ХАГ	хронічний атрофічний гастрит
ХНН	хронічна ниркова недостатність
ЕСА –	еритропоетинстимулюючий агент
KDIGO	рекомендації засновані на доказах

ЗМІСТ

Передмова		3
Список прийнятих скорочень		5
Вступ		7
Розділ 1	Гостра постгеморагічна анемія	10
Розділ 2	Залізодефіцитна анемія	13
Розділ 3.	Мегалобластні анемії (обумовлені дефіцитом вітаміна В ₁₂ -дефіцитна та фолієвої кислоти	21
Розділ 4.	Гіпопластична (апластична) анемії	28
Розділ 5.	Гемолітичні анемії - Аутоімунна ідіопатична гемолітична анемія (АІГА)	33 34
Розділ 6.	Анемія при хронічних захворюваннях	39
	Анемії при хворобах ШКТ і печінки -	41
	Анемії при захворюваннях кишечника та синдромі мальабсорбції	50
	Патологія печінки та зміни з боку системи кровотворення	51
	Анемії, які виникають на тлі системних захворювань сполучної тканини	53
Розділ 7.	Контрольні питання до теми: “Загальні та окремі питання анемічного синдрому в клінічній практиці лікаря-інтерна”	55
Розділ 8.	Тестові питання до теми: “Загальні та окремі питання анемічного синдрому в клінічній практиці лікаря-інтерна”	58
Перелік використаної літератури, рекомендованих літературних джерел		62

ВСТУП

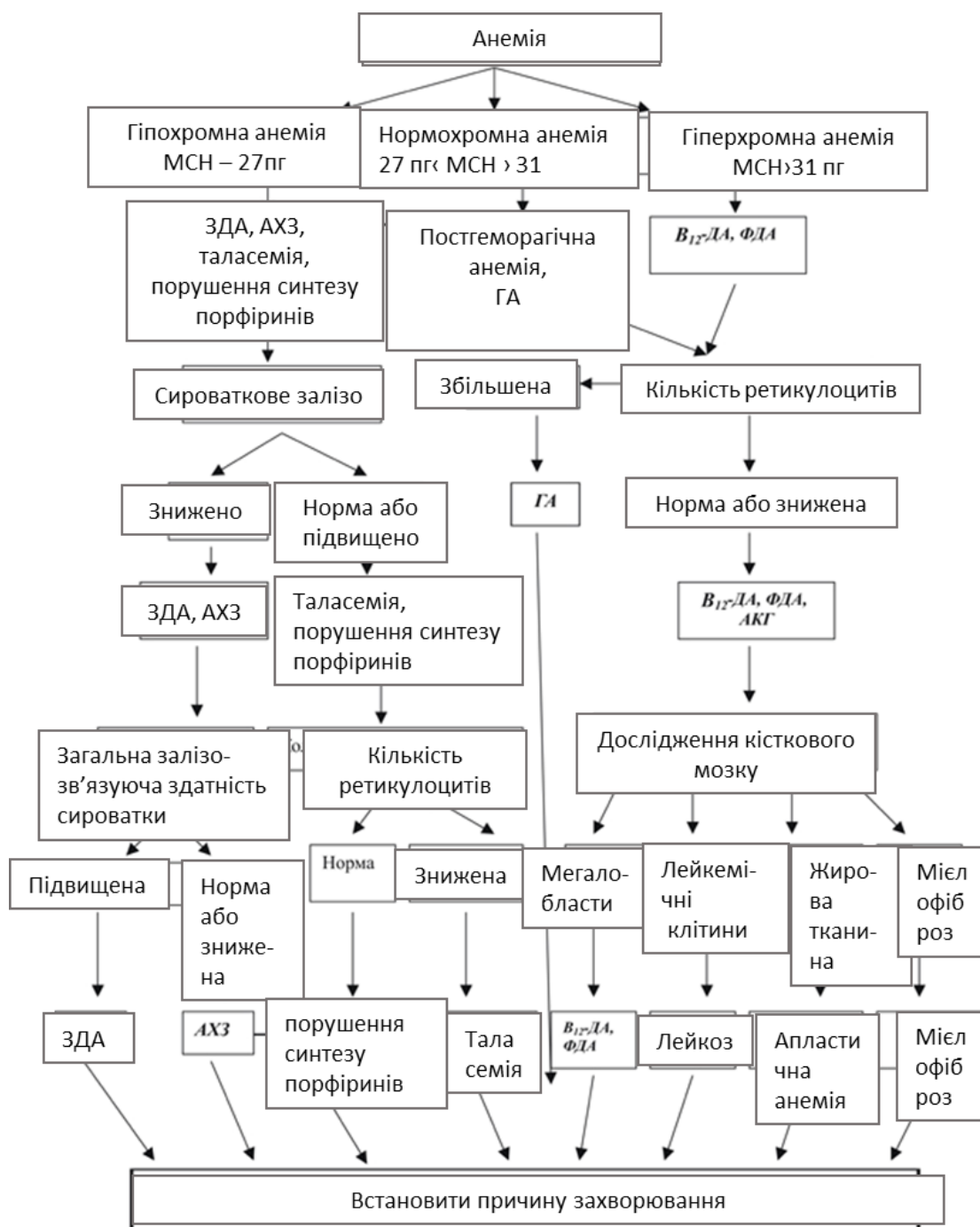
Анемія (точніше малокрів'я) - це патологічний процес, що характеризується зменшенням загальної кількості гемоглобіну та частіше за все проявляється зменшенням його концентрації в одиниці об'єму крові. В більшості випадків, за виключенням залізодефіцитних станів і таласемії, анемія супроводжується також зниженням вмісту еритроцитів в одиниці об'єму крові.

Розвиток анемії може бути пов'язаний з дитячим віком, пубертатним та клімактеричним періодами, гормональними та імунними зрушеннями, захворюваннями травного каналу, печінки, нирок, характером харчування.

Встановлення наявності анемії в більшості випадків базується на даних аналізу периферичної крові. Переважність цього досягається наявністю сучасних геманалізаторів.

Історично існують різні класифікації анемії, проте єдиної до сьогоднішнього часу немає. Це пов'язане з об'єктивними факторами. Наприклад, одною з найпопулярніших та традиційних у клінічній практиці є класифікація за кольоровим показником. Лікаря зручно розподіляти анемії на гіпо- та гіперхромні тому, що кольоровий показник та інші індекси вмісту гемоглобіну та еритроцитів дозволяють скерувати діагностичний пошук у потрібному напрямку. Однак, класична гіперхромна вітамін В₁₂ – дефіцитна анемія дуже часто буває нормохромною, а при гіпохромній залізодефіцитній анемії суб'єктивні симптоми з'являються до того, як знизиться кольорний показник.

Інша класифікація анемії - на основі патогенезу, як і нозологічна класифікація, також не може бути взята за основу. Наприклад, хронічна постгеморагічна анемія, уявляє собою одну з самих масових захворювань людства, може бути обумовлена менорагіями, які не компенсуються залізом їжі або хронічною крововтратою на тлі геморою та-або носових кровотеч при хворобі Рандю-Ослера. Як наслідок, залізодефіцитна анемія буде віднесена як до групи анемії, пов'язаних зі крововтратою так і до груп анемії пов'язаних з порушенням кровоутворення і т.і. (схема 1).



До основних діагностичних критеріїв анемії відносять кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та показник гематокриту (табл. 1).

Таблиця 1

Основні діагностичні критерії анемії

Стать	Кількість еритроцитів	Вміст гемоглобіну (Hb)	Показник гематокриту (Ht)
Чоловічий	< 4 млн./мкл	< 130 г/л	< 40%
Жіночий	< 3,8 млн./мкл	< 120 г/л	< 36%

Морфологічна класифікація анемії базується на врахуванні розмірів еритроцитів (нормоцитарні, мікроцитарні і макроцитарні анемії), вмісту гемоглобіну (гіпохромні, нормохромні і гіперхромні) в еритроциті і є важливою для проведення диференціальної діагностики при обмежених діагностичних можливостях (табл. 2).

Таблиця 2

Морфологічна класифікація анемії

<i>Морфологічний тип анемії</i>	<i>Основне порушення</i>	<i>Клінічний синдром</i>
Макроцитарна (MCV>100)	Дефіцит вітаміну B ₁₂ Дефіцит фолієвої кислоти	Мегалобластна анемія внаслідок порушення харчування і всмоктування
Мікроцитарні (MCV<80)	Дефіцит заліза Порушення синтезу глобіну Порушення синтезу порфіринів і гема	Хронічна крововтрата Неповноцінне харчування Порушення всмоктування Підвищена потреба Таласемія або по'єднання таласемії з гемоглобінопатією Анемія при дефіциті піридоксину
Нормоцитарні (MCV81-90)	Недавня втрата крові Збільшення об'єму плазми Гемоліз еритроцитів Пригнічення кровотворення Хронічні захворювання	Гострі крововтрати Вагітність Надгідратація Апластична анемія Лейкемія, мієломна хвороба, мієлофіброз Гіпотіреозидизм Адреналова недостатність Захворювання нирок, печінки, цироз печінки

1. Гостра постгеморагічна анемія

Гостра постгеморагічна анемія є результатом гострої крововтрати та розвивається через деякий час після неї і є показанням для інтенсивної трансфузійної терапії.

Масивною прийнято враховувати таку втрату крові, яка розвивається протягом 1-2 годин та складає не менше 30% її попереднього об'єму, коли при цьому реєструється стійке зниження артеріального та пульсового тиску (різниця між систолічним та діастолічним артеріальним тиском), “запустівання” периферичних вен (симптом порожніх судин), зменшення погодинного діурезу, задишка, виражена блідість шкірних покривів та кон'юктив.

Внаслідок крововтрати в організмі розвиваються патологічні явища, важливими з яких є:

- 1) гіповолемія з наступним розвитком гіпоксемії та гіпоксії;
- 2) гіпотонія та органна гіпоперфузія з розвитком метаболічного ацидозу;
- 3) активація системи гемостазу з розвитком ДВЗ-синдрому, тромбування в зоні мікроциркуляції і полі органної недостатності.

В порядку компенсації гострої крововтрати організм відповідає наступним чином:

- розвитком гемодилуції: надходження рідини з інтерстиціального простору в судини (забезпечують нормоволемію, покращують реологічні властивості крові);
- різким зниженням м'язової активності (призводить до значного зниження потреб в кисні та об'ємі циркулюючої крові: в наслідок м'язового спокою в 20 разів зменшення площини функціонуючих капілярів у м'язах, що знаходяться у спокої в порівнянні з працюючими);
- збільшенням частоти дихання, скоротливості міокарда, ударного об'єму;
- посиленням віддачі та утилізації кисню в тканинах у наслідок збільшення рівня 2,3-дифосфогліцерата в еритроцитах;
- перерозподілом органного кровотоку (централізація кровообігу – першочергова доставка кисню для забезпечення діяльності серця, головного мозку, печінки та нирок).

Особливе значення в патологічному механізмі розвитку наслідків гострої масивної крововтрати має ДВЗ-синдром. Ураження судинної стінки, що спостерігається при крововтраті, супроводжується активацією тромбоцитарного та плазматичного ланок гемостазу, а зниження артеріального тиску може призвести до стазу крові в системі мікроциркуляції з наступним розвитком ДВЗ-синдрому.

При гострій постгеморагічній анемії одночасно має місце суттєве зниження кількості не тільки циркулюючих еритроцитів, але і тромбоцитів, швидка та масивна потрібність в факторах згортання в тромбах, що утворюються.

Таблиця 3

Основні клінічні симптоми гострої постгеморагічної анемії в залежності від величини крововтрати

Процент втраченого, в %	Об'єм, в мл	Клінічні ознаки
10	500	Симптомів немає.
20	1000	Тахікардія при фізичному навантаженні.
30	1500	Гіпотензія і тахікардія після фізичного навантаження, під час відпочинку знижений артеріальний тиск і частота пульсу можуть нормалізуватись.
40	2000	Центральний венозний тиск, артеріальний тиск і серцева діяльність різко порушені навіть коли хворий знаходиться в стані спокою. У хворих спостерігається дихальна недостатність, частий пульс, пропасниця, пітливість.
50	2500	Важкий шок, смерть.

Ступінь анемії не є показником кількості втраченої крові. Це пов'язане зі зменшенням об'єму судинного русла при гострій крововтраті. Після кровотечі кров депонована у м'язах, печінці і селезінці, компенсаторно безпосередньо надходить у кровоносне русло, тобто настає рефлекторна судинна фаза компенсації крововтрати. В перші години великої крововтрати рівень гемоглобіну і кількість еритроцитів зменшуються незначно, не змінюється й гематокрит. Анемія проявляється за 1-2 дні, коли виникає гідремічна фаза компенсації крововтрат – прогресуючи знижуються показники червоної крові. Оскільки відбувається одночасна втрата і еритроцитів, і гемоглобіну, така анемія залишається нормохромною і нормоцитарною.

Через 4-5 днів після кровотечі виникає ретикулоцитарний криз (кістковомозкова фаза компенсації кровотечі). Вона характеризується ретикулоцитозом, лейкоцитозом ($12,0-20,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитозом ($400,0-700,0 \times 10^9/\text{л}$), зсувом лейкоцитарної формули вліво до мієлоцитів.

Починаючи з 5-7-го дня після кровотечі різко збільшується кількість ретикулоцитів внаслідок підвищення еритропоетину плазми. Якщо крововтрата не повторюється, протягом 2-3 тижнів червона кров повністю відновлюється.

Однократна крововтрата при достатніх запасах заліза в депо, зазвичай, не призводить до розвитку сидеропенії з ознаками гіпохромної анемії.

Діагностика. Діагноз гострої постгеморагічної анемії в більшості випадків, зокрема, в разі зовнішньої крововтрати, поставити не важко. Він базується на клінічних ознаках та допоміжних лабораторно-інструментальних даних наведених вище.

Лікування гострої постгеморагічної анемії починають з зупинки кровотечі і протишоккових заходів.

Основними принципами лікування постгеморагічної анемії є:

1. Відновлення ОЦК в організмі.
2. Вплив на фізико-хімічні властивості крові з метою покращення капілярного кровообігу (реополіглюкін, рондекс тощо).
3. Підтримка онкотичного тиску плазми (альбумін, лактопротейн).
4. Попередження внутрішньосудинної агрегації і мікротромботизації (заморожена плазма).
5. Деагрегаційна дія з метою включення в активний кровоток депонованої крові і ресеквестрація еритроцитів.
6. Підтримка водно-електролітної і кислотно-основної рівноваги (сольові розчини, глюкоза, лактосоль).

При виборі трансфузійних засобів необхідно пам'ятати, що сольові розчини незначно збільшують об'єм циркулюючої рідини у внутрішньосудинному просторі в порівнянні з колоїдами. Переливання 1 л розчину Рінгера-лактата лише на 300 мл збільшує циркулюючий внутрішньосудинний об'єм, тоді як переливання 100 мл 25% розчину альбуміну вже за 2 години збільшує циркулюючий об'єм на 450 мл.

В терапії гострої крововтрати не слід використовувати розчини глюкози, оскільки глюкоза дуже швидко піддається метаболізму, внаслідок чого вільна рідина, що утворилася, покидає внутрішньосудинний та інтерстиціальний простір та переходить у внутріклітинний. Це призводить до того, що тільки 10мл з кожних перелитих 100 мл 5% глюкози залишаються у циркуляції. Крім того, можливе виникнення гіперглікемії, яка може потенціювати ураження центральної нервової системи внаслідок травми, ішемії та гіпоксії.

При втраті 16-25 мл/кг крові зазвичай переливають плазмозаміщуючі розчини в поєднанні з еритроцитарною масою у співвідношенні 2:1, а дозу сольових розчинів збільшують до 15 мл/кг.

При крововтраті 30-35 мл/кг співвідношення еритромаси і розчинів становить 1:1, а при більш значній втраті - 2:1.

Якщо лікувальні заходи розпочаті пізно або наявний значний дефіцит обсягу циркулюючої крові, загальна доза засобів трансфузійної терапії повинна перевищувати крововтрату на 20-30% - або більше - до 50-70%.

Для поповнення запасів втраченого заліза окремо призначають препарати заліза.

2. Залізодефіцитна анемія

Залізодефіцитна анемія – це клініко-гематологічний синдром, основою якого є порушення синтезу гемоглобіну через дефіцит заліза внаслідок негативного балансу цього мікроелементу в організмі протягом тривалого часу.

Залізодефіцитні стани виникають у тих випадках, коли витрата заліза домінує над його надходженням. У клінічній практиці найбільш виправданою є класифікація залізодефіцитних анемій, в основу якої взятий патогенез порушення обміну заліза в організмі.

За даними більшості авторів, в організмі дорослої людини масою 70 кг, вміст заліза складає 4,5 г. Більша частина заліза входить до складу білків, з них найбільш важливим є гемоглобін, функція якого – переніс кисню від легень до тканин. У чоловіків 2 г, у жінок - 1,5 г заліза входить до складу гемоглобіну, що досягає 0,034% від маси тіла.

Для нормального всмоктування харчового заліза необхідна наявність у шлунку вільної соляної кислоти, яка переводить його в закисну форму. Остання в тонкому кишечнику, головним чином у дванадцятипалій кишці, з'єднується з білком апоферитином, утворюючи залізо-протеїновий комплекс – феритин, що, всмоктуючись у кров, вступає у зв'язок з β_1 -глобуліном і у вигляді білкового з'єднання – трансферину – транспортується до кісткового мозку та інших кровотворних органів (табл. 4).

Таблиця 4

Схема іонізації, резорбції і депонування харчового заліза

Харчові продукти	Шлунок	Тонкий кишечник, головним чином дванадцятипала кишка (клітки слизової)	Кровоносне русло (плазма)	Органи-депо (печінка, селезінка, кістковий мозок)
Fe^{III}	Fe^{II}	Fe^{II} + апоферитин-феритин	Феритин + β_1 -глобулін-трансферин	Феритин гемосидерин 2:1

Частота. ЗДА спостерігають в 10-30% дорослого населення. Саме ЗДА є найпоширенішою формою анемії (80-95%). У жінок ЗДА виникає значно частіше, ніж у чоловіків. За різними оцінками до 20% жінок страждають ЗДА.

Етіологія. Виділяють наступні причини дефіциту заліза в організмі (табл.5).

Таблиця 5

Причини розвитку дефіциту заліза в організмі

Фізіологічні та патологічні втрати крові	Низка захворювань або станів
Недостаток заліза в їжі (особливо у новонароджених)	Вегетарианське харчування
Підвищена потреба заліза	Пубертантний період Вагітність Лактація Інтенсивні заняття спортом
Вроджений дефіцит заліза	У недоношених та дітей, у яких матері страждають на дефіцит заліза
Порушення всмоктування заліза	Анентеральний стан Хронічний ентерит, стани, що спроводжуються порушеннями всмоктування

Патогенез. Загальна кількість заліза в організмі дорослої людини (чоловіка з масою тіла 70 кг) становить 4-5 г. Основна кількість заліза організму входить до складу гема (Hb, міоглобін, цитохроми). Частина заліза запасається у вигляді феритину (у гепатоцитах, макрофагах кісткового мозку і селезінці) і гемосидерину (у клітинах Купффера і макрофагах кісткового мозку). Деяка кількість заліза перебуває в лабільному стані - у зв'язку з трансферином, а більша частина, необхідного для синтезу гема, звільняється зі зруйнованих еритроцитів, і тільки 5% заліза для еритропоеза надходить ззовні.

Залізо, що надходить із їжею, накопичується в епітеліальних клітинах слизової оболонки тонкої кишки. Звідси трансферин переносить залізо в червоний кістковий мозок і печінку. Залізо надходить в еритробласти, а вільний трансферин повертається до плазми.

При руйнуванні еритроцитів у селезінці, печінці і кістковому мозку залізо, яке вивільняється з гема, трансферин транспортує в кістковий мозок. При цьому, частина заліза включається до складу феритина і гемосидерина (так зване резервне залізо).

Клінічна картина. Клінічна картина залізодефіцитних станів залежить від ступеня дефіциту заліза і швидкості його розвитку. У деяких випадках залізодефіцитна анемія приєднується або супроводжує інші види анемії, дефіцит вітамінів, мінеральних речовин.

У перебігу залізодефіцитної анемії розрізняють періоди - прихованого дефіциту заліза і період явної анемії внаслідок дефіциту заліза. Причина такої послідовності змін періодів полягає в тому, що при повільному збідненні

організму залізом спочатку зменшується вміст клітинного заліза, зокрема залізовмісних ферментів. Залізо з депо і тканинне залізо використовуються для підтримки нормального рівня гемоглобіну. Еритропоез страждає в останню чергу, коли вичерпане залізо з його депо. За умов нестачі заліза в організмі, анемія з'являється не одразу: їй передує тривалий період латентного дефіциту заліза зі зниженням запасів заліза в організмі без явних симптомів малокрів'я. При значному зниженні гемоглобіну на перший план виступають симптоми, обумовлені недостатнім забезпеченням тканин киснем: слабкість, запаморочення, серцебиття, задишка, епізоди непритомності. Хворим з анемією притаманна дратівливість, знервованість, зниження пам'яті і уваги.

Перебіг ЗДА може супроводжуватися різноманітними синдромами:

Сидеропенічний синдром (сидеропенія, гіпосидероз) - виникає у хворих на ЗДА та обумовлює виникнення різноманітних скарг. Основна симптоматика гіпосидерозу пов'язана з порушенням трофіки епітеліальних клітин у результаті зниження активності залізовмісних ферментів – цитохромів. Розглянемо деякі з них.

1. Більш ніж у 40% дітей з наявною ЗДА виникає гіпотонія м'язів сечового міхура. Внаслідок ослаблення м'язового апарату сфінктерів з'являються імперативні позиви на сечовипускання, неможливість утримувати сечу при сміху, кашлі, а у дівчат іноді, спостерігають нічне неутримання сечі.
2. Зміни шкіри та її придатків: шкіра стає сухою і лущиться. Іноді вона стає в'ялою, подібною до пергаменту, на ній легко утворюються тріщини (в кутах рота, на стопах, долонях). Волосся стає тьмяним, ламким (січеться), рано сивіє і посилено випадає. У деяких хворих виникають зміни нігтів: потоншення, ламкість, посмугованість, іноді - ложкаподібна увігнутість (койлоніхія).
3. Зміни слизових оболонок травного каналу: при огляді ротової порожнини та периоральної ділянки у деяких хворих зустрічаються тріщини в куточках рота - заїди (хейліт, ангулярний стоматит). Іноді спостерігається підвищена схильність до пародонтозу та карієсу. Глосит виникає рідко (біля 10% випадків) – хворі скаржаться на відчуття болю, розпирання в язиці, його щеміння, почервоніння його кінчика, в подальшому розвивається атрофія сосочків.

Проявами змін травного тракту стають сухість слизової оболонки стравоходу з подальшою її атрофією, спастичні болі з боку верхнього відділу стравоходу – сидеропенічна дисфагія (синдром Пламмера-Вінсона). Прогресуюча атрофія слизової оболонки шлунку призводить до розвитку атрофічного гастриту, зниження шлункової секреції аж до ахілії.

4. Зміни сприйняття запахів: у частини хворих виникає патологічна пристрасть до специфічних запахів - бензину, газу, газетного паперу, ацетону, гуталіну, нафталіну, сирій землі після дощу, друкарської фарби і т.і.

5. Зміни сприйняття смаку (pica chlorotica) найчастіше зустрічається у дітей і підлітків і проявляються в бажанні поїдання неїстівного: землі, вугілля, глини (геофагія), крейди, зубного порошку, крохмалю (амілофагія), льоду (пікофагія) тощо. Нерідко у хворих з'являється прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми зникають після призначення препаратів заліза.
6. Зміни слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів: розвивається хронічний атрофічний риніт типу озени, атрофічний фарингіт, схильність до розвитку хронічного атрофічного трахеїту та бронхіту.
7. Зміни слизової оболонки ока: "симптом синіх склер" зустрічаються у 80-90% хворих на ЗДА.
8. Дистрофічні зміни внутрішніх органів, насамперед, анемічна міокардіодістрофія, що проявляється розширенням меж серця вліво, посиленням I тону серця на верхівці, систолічним шумом на верхівці, змінами ЕКГ.

Синдром ендогенної метаболічної інтоксикації.

Його проявами є швидка втомлюваність, загальна слабкість, розлади терморегуляції, порушення смаку та нюху, психоемоційні розлади.

У механізмі компенсації анемічної гіпоксемії при залізодефіцитній анемії провідна роль належить серцево-судинній системі. При цьому виникає компенсаторна напруга кровообігу, завдяки чому збільшується швидкість кровотоку, зростає хвилинний об'єм крові і падає периферичний опір.

Хворі на залізодефіцитну анемією скаржаться на задишку, серцебиття, біль у грудях, набряки. При об'єктивному дослідженні визначаються розширення меж серцевої тупості вліво, систолічний шум на верхівці і легеневій артерії, «шум вовчка» на яремній вені, тахікардія і гіпотонія. На ЕКГ - характерні зміни, які стосуються фази реполяризації.

Діагностика. Підозра на залізодефіцитну анемію виникає як при виявленні причин, які сприяють розвитку анемії, так і клінічних ознак сидеропенії. Діагноз підтверджується даними лабораторного дослідження.

Критерії діагнозу хронічної залізодефіцитної анемії:

- Зміни в аналізах периферичної крові: гіпохромна анемія з низьким кольорним показником, МСН нижче 27 пнг; MCV нижче 80 фл; MCHC нижче 30 г/дл (останні показники визначають за допомогою гемналізатору).
- Гіпохромія, мікроцитоз та анізоцитоз еритроцитів в мазку периферичної крові (див. **вклейку мал.1**).
- Зменшення вмісту заліза в сироватці крові (див. табл.6).
- Збільшення ненасиченої залізов'язуючої здатності крові, зниження коефіцієнта насичення трансферину.
- Гіперплазія еритроїдного паростка з затримкою дозрівання еритроцитів та великою кількістю мікроформ.

- Зниження вмісту феритину в сироватці крові.
- Збільшення вмісту трансферину в плазмі крові (компенсаторна реакція на тканинний дефіцит заліза).

Весь наведений перелік лабораторних досліджень виконувати не обов'язково. В більшості випадків достатньо дослідити вмісту феритину. Крім того, цій показник важливий для встановлення дефіцита заліза в організмі, а також для діагностики прихованого залізодефіциту при різних хронічних захворювань (прелатентний/латентний дефіцит).

Кількість ретикулоцитів не змінена і лише на тлі кровотеч (постгеморагічна анемія) – кількість ретикулоцитів збільшується. Кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула не змінюються. Тромбоцити залишаються в межах норми.

Лабораторні ознаки залежать від стадії дефіциту заліза.

Характерні ознаки залізодефіцитного стану – гіпохромія і мікроцитоз – свідчать про тривалість дефіциту заліза:

- при будь-якій формі ЗДА в мазках крові виявляють бліді еритроцити невеликих розмірів (низькі середній еритроцитарний обсяг і середній вміст Нb в еритроцитах), що відбивається на зниженні кольорового показника;
- кількість ретикулоцитів у дорослих знижена (гіпорегенераторна анемія). У дітей відзначають ретикулоцитоз (гіперрегенераторна анемія).

Умовні стадії розвитку ЗДА:

- у прелатентній стадії дефіциту заліза має місце низька концентрація феритина сироватки крові;
- латентна стадія характеризується низьким вмістом Fe^{2+} у сироватці крові, підвищенням загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки, зниження насичення трансферина залізом;
- стадія розвиненої ЗДА.

Для встановлення причин і факторів, які обумовлюють розвиток анемії, необхідні наступні дослідження:

1) вивчення кислотності шлункового соку (при відсутності соляної кислоти в шлунковому соці знижується утворення розчинних комплексів заліза і перехід окисного заліза у відновлену іонізовану закисну форму, що знижує всмоктуваність заліза);

2) дослідження калу на наявність паразитів, на приховану кров;

3) ендоскопічне дослідження травного каналу для виявлення відповідних захворювань (грижі стравохідного отвору діафрагми, розширених вен стравоходу, виразок, пухлин та ін.);

4) обстеження гінеколога;

5) обстеження проктолога для виявлення геморою, органічних захворювань кишечника.

Диференційна діагностика. За наявності у хворого гіпохромної мікроцитарної анемії проводять диференційну діагностику ЗДА із захворюваннями, що пов'язані з вторинним дефіцитом заліза, або супроводжуються гіпохромією та мікроцитозом еритроцитів. Це хронічна свинцева інтоксикація, еритропоестична порфірія, таласемія. Найчастіше диференційна діагностика проводиться з анеміями при різних хронічних захворюваннях (табл. 6).

Таблиця 6

Диференційно-діагностичні критерії анемії при хронічних захворюваннях і залізодефіцитній анемії

Лабораторні ознаки	Норма	Анемія хронічного захворювання	Залізодефіцитна анемія
Кількість еритроцитів, $10^{12}/л$: - чоловіки - жінки	4,0 – 5,5 3,7 – 4,7	частіше низька	частіше низька
Вміст гемоглобіну, г/л: - чоловіки - жінки	130 – 160	100 (80 – 130)	80 (40 – 120)
Колірний показник	0,86 – 1,05	0,86 – 1,1	<0,86
Середній об'єм еритроцита, $мкм^3$: - чоловіки - жінки	80 – 94 81 – 100	> 80	< 80
Середня концентрація гемоглобіну в крові, г/л	34 (31,5 – 36)	32 (26 – 36)	32 (26 – 36)
Вміст заліза в макрофагах кісткового мозку	2+	3+	0
Концентрація заліза сироватки, $мкмоль/л$	12,5 – 30,4	низька	низька
Трансферин сироватки	норма	низький	норма або підвищений
Загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки, $мг/дл$	40 – 250	200	450
Феритин сироватки, $мг/л$	20 – 200	150	10
Рецептори до трансферину, моль	8 – 28	норма	підвищено
Кількість сидеробластів в кістковому мозку	20-40%	> 40%	< 20%
Десфералова проба	негативна	негативна	негативна

Таласемія на відміну від ЗДА, супроводжується ознаками підвищеного гемолізу еритроцитів. Сімейні випадки хвороби, гіпохромна анемія із збільшенням селезінки, гіпербілірубінемією за рахунок збільшення непрямого білірубіну, ретикулоцитоз, базофільна зерністість еритроцитів, збільшена кількість заліза сироватки, подразнення червоного ростка кісткового мозку – все це властиве для гетерозиготної таласемії. При наявності у хворого цих ознак необхідно визначити вміст фетального гемоглобіну та гемоглобіну A₂ для підтвердження таласемії.

Лікування ЗДА.

Основний принцип терапії залізодефіцитної анемії – це усунення причин, що викликали її розвиток: лікування патології ШКТ, хронічних захворювань легень, системних захворювань і т.і.

Однак в певній частині випадків радикальне усунення причин залізодефіцитної анемії не є можливим (менорагії, вагітність, посилений ріст дитини). В таких клінічних ситуаціях основного значення набуває патогенетична терапія анемії, у першу чергу – призначення залізовмісних препаратів.

Основними принципами лікування залізодефіцитної анемії препаратами заліза є наступні:

- за відсутності протипоказань препарати заліза варто призначати всередину;
- переважно призначати препарати заліза з достатнім (100 – 200 мг) вмістом двовалентного заліза;
- не варто без спеціальних показань, одночасно з препаратами заліза призначати вітаміни групи В і фолієву кислоту;
- недоцільно призначати препарати заліза всередину при порушенні всмоктування його в кишечнику;
- необхідна достатня тривалість курсу терапії (не менш 1-1,5 місяців), а іноді лікування рекомендовано продовжувати протягом 12 місяців після нормалізації вмісту гемоглобіну для поповнення запасів заліза.

Основні препарати заліза та її форми представлені в таблиці 7.

Таблиця 7

I. Для перорального застосування

Лікарська форма	Вміст заліза елементарного (мг)	Пролонговані	Аскорб. кислота	Амінокислоти/поліпептиди	Фолієва кислота
Іонні					
<i>Заліза сульфат (Fe^{2+})</i>					
Актиферин	Капс.	34,5	–	–	+
	Краплі	95/10 мл			
	Сироп	34/10 мл			
	Р-н	9,8/мл			
Сорбіфер Дурулес	Табл.	100	+	+	–
Тардиферон	Табл.	80	+	+	+
Гіно-Тардиферон	Табл.	80	+	+	+
<i>Заліза хлорид (Fe^{2+})</i>					
Глобірон-Н	Капс.	100	–	–	–
Хеферол	Капс.	100	–	–	–
Неіонні					
<i>Гідроксидно-полімальтозний комплекс (Fe^{3+})</i>					
Глобірон	Сироп	50/5 мл	–	–	–
Мальтофер	Табл. жув.	100	–	–	–

II. Для парентерального застосування

Склад	Лікарська форма	Вміст заліза (мг/мл)
Венофер	Комплекс гідроксиду заліза з сахарозою	Амп. 5 мл
Суфер	Комплекс гідроксиду заліза з мальтозою	Амп. 2 мл
Феринжект	Комплекс гідроксиду заліза та низькомолекулярного декстрану	Амп. 2 мл

Після нормалізації вмісту гемоглобіну і еритроцитів лікування препаратами заліза слід продовжувати протягом декількох місяців для поновлення запасів заліза.

При лікуванні залізодефіцитних анемії не слід призначати трансфузії еритроцитарної маси без суворих показань за життєвими ознаками. Це пов'язане з наявними загрозами зараження вірусом сироваткового гепатиту, інфекційного мононуклеозу, ВІЛ. Хоча з перелитою кров'ю в організм попадає значна кількість еритроцитів, біотрансформація заліза, що надходить з чужою кров'ю суттєво відрізняється від утилізації заліза при руйнуванні власних еритроцитів. Можливо, має місце різниця в механізмах гемолізу. Так, залізо, що вивільняється з донорських еритроцитів в макрофагах, використовується повторно дуже швидко, а при внутрішньосудинному руйнуванні власних еритроцитів, залізо, що входить в комплекс гемоглобін-гаптоглобін, відкладається в клітинах паренхіми та утилізується повільно.

Дієта.

На сьогоднішній час розвінчані міфи, щодо можливостівиліковування ЗДА за допомогою самостійної дієтотерапії. Ліквідувати залізодефіцитну анемію без включення препаратів заліза неможливо. Всмоктування заліза з їжі є обмеженим, з максимумом 2,5 мг на добу. Призначення ж лікувальних препаратів заліза дозволяє збільшити його всмоктування в 15-20 разів.

Проте, в комплексному лікуванні ЗДА необхідно звертати увагу пацієнтів на особливості їх харчування. Їжа повинна бути повноцінною та вмішувати достатню кількість продуктів, які містять добре всмоктуване залізо, білки та вітаміни. Оскільки краще за все всмоктується залізо, що входить в склад гема, хворим на залізодефіцитну анемію, перш за все рекомендують м'ясні продукти. Проте, важливо знати, що всмоктування заліза відбувається краще з м'яса, де воно зберігається у формі феритину, а ні з печінки тварин (залізо у формі гемосидерину).

3. Мегалобластні анемії (обумовлені дефіцитом вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти)

Мегалобластні анемії – група анемії, які викликані порушенням синтезу ДНК та РНК в клітинах, внаслідок чого порушується їх проліферація з виникненням мегалобластичного типу кровотворення.

На тлі дефіциту вітамінів В₁₂ та фолієвої кислоти гине значна частина нормальних еритроїдних клітин в кістковому мозку внаслідок неефективного еритропоезу. Таким чином утворення еритроцитів різко уповільнюється. Крім того, вони формуються неповноцінними і легко піддаються гемолізу. Тривалість життя цих еритроцитів в два-чотири рази менше, ніж у нормі.

Вперше перніціозну (злаякісну) анемію описав у 1849р. Т. Addison, а 1872р. А. Biermer назвав її “прогресуючою злаякісною анемією”. Тому тривалий час в літературі ця патологія називалася «анемія Аддісона-Бірнера) Р.Ehrlich вперше знайшов при цьому захворюванні в кістковому мозку великі клітини із своєрідною структурою хроматину й назвав їх “мегалобластами”.

Вітамін B_{12} міститься тільки в джералах (їжі) тваринного походження; печінка, нирки, м’ясо, яйця, молоко та молочні продукти та не міститься в продуктах рослинного походження. Вміст вітаміну B_{12} в печінці та нирках дуже високий – 100 мкг/100г продукту. В м’ясі його вміст є значно меншим (B_{12} – 0,5-2 мкг/100г) (схема2).

Схема 2



Етіологія мегалобластної анемії.

Причини, які викликають розвиток B_{12} -фолієводефіцитної анемії, можуть бути розділені на три основні групи:

- 1) недостатнє надходження вітаміну B_{12} в організм з продуктами харчування (суворе вегетаріанство, алкоголізм), особливо в разі підвищених його витрат (багатоплідна вагітність, гемолітична анемія, мієлопроліферативні захворювання, тиреотоксикоз);
- 2) порушення всмоктування вітаміну B_{12} в організмі:
 - атрофія залоз фундального відділу шлунка ;
 - пухлини шлунка (поліпоз, рак);

- захворювання кишківника (термінальний ілеїт, дивертикули, пухлини, нориці);
 - оперативні втручання на шлунку, кишечнику (резекції гастректомія, езофагоєюноанастомоз);
 - порушення утилізації вітаміну В₁₂ при високому вмісті його в плазмі крові (ахрестична анемія);
- 3) підвищені витрати вітаміну та порушення утилізації у кістковому мозку:
- кишкові паразити (дифілоботріоз);
 - дисбактеріоз кишківника;
 - захворювання печінки;
 - гемобластози (гострий лейкоз, еритромієлоз, остеомієлофіброз);

З іншої точки зору причини фолієводефіцитної анемії були представлені наступним чином :

1. Недостатнє харчування.
2. Порушення всмоктування: при проносах, ентеритах, після резекції тонкої кишки, при синдромі “сліпої петлі”.
3. Системний прийом лікарських засобів - антистів фолієвої кислоти: метотрексат, 6-меркаптопурин, тіогуанін, азатіоприн, гідроксисечовина, ацикловір, триамтерен та ін. (табл.8).
4. Хронічний алкоголізм.
5. Дефіцит фолієвої кислоти у вагітних, новонароджених.

Таблиця 8

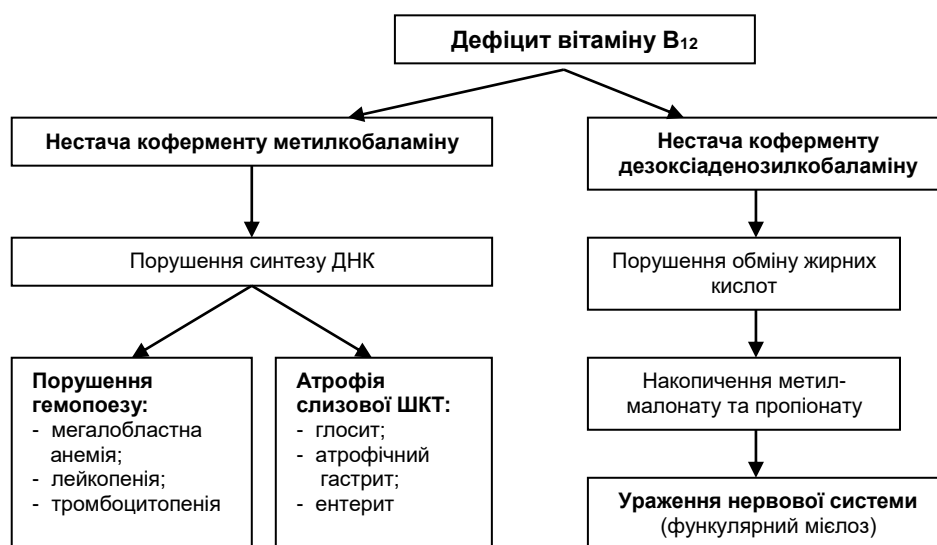
Медикаменти, що викликають розвиток мегалобластної анемії

Агенти	Несприятливі наслідки, що виникають
<i>Антифолати</i> Метотрексат Піриметамін Триметоприм, сульфосалозин, хлоркванід (прокванем), триамтерен	Потенціюють вплив інгібітору дигідрофолатредуктази Лікування: високі дози фолієвої кислоти Вплив слабкіший, ніж у метотрексату Лікування: фолієва кислота Можуть викликати гостру мегалобластну анемію у хворих з підвищеною чутливістю, особливо з низькими запасами фолієвої кислоти
<i>Аналоги пуринів</i> 6-меркаптопурин 6-тіогуанін Азатіоприн Ацикловір	Мегалобластоз при використанні великих доз препаратів
<i>Аналоги піримідинів</i> Фторурацил	Помірний мегалобластоз

	<i>Продовження табл.8</i>
Флоксидин б-азауридин Зидовудин	Блокує продукцію уридинмонофосфату шляхом пригнічення оротидилдекарбоксілази Головним побічним ефектом є важка мегалобластна анемія
<i>Інгібітори рибонуклеотидин-редуктази</i> Гідроксисечовина Цитозар	Виражений мегалобластоз через 1-2 дні від початку терапії. Швидке видужання після відміни препарату Характерний ранній мегалобластоз
<i>Протисудомні</i> Фенотин (дифеніл-гідантоїн) Фенобарбітал	Нечастий мегалобластоз, поєднаний з низьким рівнем фолатів. Ліквідується високими дозами фолієвої кислоти (5 мг/день)

Патогенез. На тлі дефіциту вітамінів В₁₂ та фолієвої кислоти формується нестача коферментів, що відповідають за синтез ДНК та обмін жирних кислот. Формуються аномальні клітини кісткового мозку (еритробласти/мегалобласти). Вони збільшені в розмірах да дещо нагадують клітини ембріону, що дозволяє думати, що мегалобластоїдне кровотворення – це повернення до ембріонального кровотворення (схема 3).

Схема 3. Патогенез В₁₂-дефіцитної анемії



Клінічна картина мегалобластної анемії зазвичай індивідуалізована, оскільки ступінь виразності та послідовність появи основних проявів відрізняється в кожного хворого. Розмаїття клінічної симптоматики також може бути обумовлене приєднанням ознак основного захворювання, яке й ускладнилося дефіцитом вітаміну В₁₂ або фолієвої кислоти, а також інших супутніх захворювань.

Найчастіше перші скарги хворих відзеркалюються від патології органів травної системи. Нерідко вони й передують розвитку самої анемії. Хворі скаржаться на зниження апетиту, відразу до деяких харчових продуктів (наприклад, до м'яса). У деяких хворих задовго до розвитку анемії з'являються почуття печії і біль в язиці. Аналогічне відчуття іноді проявляється і з боку слизової оболонки ясен, губ, прямої кишки. У багатьох хворих після прийому їжі виникають тупий біль у надчревій ділянці, почуття повноти, відрижка. Стілець нерегулярний, кілька разів у день, напіврідкий. Іноді виникає закріп. При обстеженні в більшості хворих виявляються запально-атрофічні зміни слизової оболонки язика і ротової порожнини. Внаслідок атрофії сосочків, язик має лакований вигляд. У важких випадках одночасно вся поверхня і край язика вкриті ділянками запалення яскраво-червоного кольору (глосит Хантера). Іноді виникають виразки язика. Аналогічними але менш вираженими є явища атрофічних і запальних змін спостерігаються на слизовій оболонці горла та глотки. Нерідко виявляється пальпаторне збільшення печінки.

Нервові розлади звичайно з'являються в період розпаду захворювання, але можуть й передувати розвитку повної клінічної картини анемії, іноді виникаючи незалежно від неї. У деяких випадках неврологічні скарги превалюють над іншими й змушують хворого звернутися до лікаря. Хворих, зазвичай, турбує порушення чутливості типу парестезії (почуття оніміння, повзання мурашок, відсутність чутливості в дистальних відділах нижніх і у меншій мірі верхніх кінцівок). Іноді виникають утруднення при ході, відчуття холоду в стопах і долонях, біль у кінцівках й по ходу нервів. У ряді випадків біль здобуває гострий характер.

В основі *неврологічних розладів* при цій патології лежить фунікулярний мієлоз, який захоплює бічні і (або) задні стовпи спинного мозку. При ураженні бічних стовпів виникає картина спастичного спинального паралічу: нижній спастичний парапарез із гіпертонусом, підвищені рефлекси і клонуси, позитивні рефлекси Бабинського, Россолімо, Бехтерева, Оппенгейма, порушення функції тазових органів Рідше спостерігаються порушення з боку окремих периферичних (стегновий, ліктьовий) і черепно-мозкових (зоровий, слуховий, нюховий) нервів. Спостерігаються розлади психіки: порушення пам'яті, марення, галюцинації, психоз із депресивним або маніакальним станами.

Зміни з боку кровотворної системи характеризуються анемією різного ступеня вираженості. Причиною анемії є, з одного боку,

неефективний еритропоез внаслідок порушення синтезу ДНК, РНК і уповільненої диференціації клітин при мегалобластичному типу кровотворення і, з іншого боку – скорочений час життя і підвищений розпад макроцитів й мегалоцитів у кістковому мозку. Анемія у хворих призводить до гіпоксії органів і тканин з появою загальних скарг і порушень із боку органів дихання і кровообігу. Шкірні покриви зазвичай бліді, з лимонно-жовтим відтінком, виражена субіктеричність склер. Хворі на мегалобластну анемію добре вгодовані, відзначається набряклість обличчя, ніг; такі пацієнти краще переносять анемізацію, ніж особи, які страждають іншими видами анемії, у тому числі - залізодефіцитною. Це виражається у відсутності задишки, серцебиття навіть при значному зниженні показників червоної крові, що пов'язане з високою функціональною активністю макроцитів і мегалоцитів. Часто збільшена селезінка.

Дякі відмінності в клінічній картині B_{12} -дефіцитної анемії і фолієводефіцитної анемії все ж таки існують.

Якщо мегалобластичний тип кровотворення притаманний обом дефіцитним станам, то для ізольованої недостатності вітаміну B_{12} більш притаманні неврологічні порушення; для недостатності фолієвої кислоти - більш виражені зміни з боку слизової оболонки травного каналу.

Клінічні прояви дефіциту фолієвої кислоти є біднішими порівняно з B_{12} -дефіцитом. А саме, відсутні прояви глоситу, фунікулярного мієлозу, атрофічного гастриту. Як правило, хворіють люди молодого віку.

Діагностика.

Периферійна кров характеризується гіперхромною, макроцитарною анемією: еритроцити великих розмірів (макро- та мегалоцити) насичені гемоглобіном, які мають овальну форму без центрального просвітлення (див. [вклейку мал.2](#)). Зустрічаються еритроцити, що містять кільця Кебота та тільця Жоллі (див. [вклейку мал.3](#)). Кількість лейкоцитів зменшена, виявляється нейтропенія (див. [вклейку мал.4](#)) і відносний лімфоцитоз. Кількість тромбоцитів нерідко знижена.

Кістковий мозок багатий клітинними елементами; переважають клітини червоного ряду. Еритропоез здійснюється за мегалобластним типом (див. [вклейку мал.5](#)). Особливістю мегалобластних клітин є рання гемоглобінізація цитоплазми і затримка дозрівання ядра із збереженням його сітчастої структури.

У хворих на B_{12} -дефіцитну анемію наявні ознаки підсиленого руйнування еритроцитів: підвищується рівень непрямого білірубіну крові, уробілінурія, плейохромія жовчі та калу.

Можна визначити рівень вітаміну B_{12} у сироватці крові за допомогою ряду імуних методів. Нормальний вміст вітаміну B_{12} (200 – 1000 пг/мл) при дефіцитних станах знижується до 100 – 150 пг/мл.

Лікування. Основний метод лікування B_{12} -дефіцитної анемії – парентеральне введення вітаміну B_{12} . Ціанкобаламін призначають в дозі 500

мкг в/м один раз на добу. У випадку анемії тяжкого ступеня або при наявності фунікулярного мієлозу: 1000 мкг ціанкобаламіну в/м щоденно протягом 2 тижнів, потім - 1 раз на тиждень до нормалізації показників еритроцитів та гемоглобіну, після чого переходять на підтримуюче лікування введенням 1 раз на місяць протягом всього життя.

При лікуванні хворих на V_{12} -дефіцитну анемію слід мати на увазі наступне:

- при дефіциті вітаміну V_{12} часто спостерігаються інфекційні ускладнення, які зникають при добрій відповіді хворих на терапію;
- трансфузії еритроцитарної маси показані для термінової ліквідації симптомів гіпоксії (див. нижче);
- початок терапії кобаламіном швидко поліпшує самопочуття хворих. Кістковомозковий еритропоез перетворюється з мегалобластного на нормобластний вже за 12 годин після введення вітаміну V_{12} ;
- ретикулоцитоз з'являється на 3-5 день, пік появи ретикулоцитів найбільш виражений на 4-10 дні. Кількість еритроцитів та гемоглобіну нормалізуються через 1-2 місяця;
- вміст тромбоцитів і лейкоцитів нормалізуються досить швидко, хоча гіперсегментація нейтрофілів зберігається до 10-14 дня;
- при наявності фунікулярного мієлозу доза вітаміну V_{12} повинна бути вищою та складати 1000 мкг на добу, тривалість лікування – до зникнення проявів фунікулярного мієлозу.
- Фолієву кислоту додатково призначати не потрібно при наявному фунікулярному мієлозі, більш того, її прийом може поглибити явища фунікулярного мієлозу.

Після проведеного курсу лікування та корекції проявів мегалобластної анемії необхідно продовження отримання вітаміну V_{12} для попередження повернення клініки (вторинна профілактика).

Так, після завершення лікування призначається позиттєве профілактичне введення вітаміну V_{12} в дозі 500 мкг 1 раз на місяць, або проведення профілактичного лікування курсом 2 рази на рік в дозі 500 мкг щодня протягом 10-15 днів.

Показанням до трансфузії еритроцитарної маси є тяжка анемія, анемічна прекома та кома. З урахуванням особливостей еритроцитопоезу (дозрівання еритроцитів відбувається через 7-8 днів після першого введення вітаміну V_{12}), необхідність в трансфузіях еритроцитарної маси існує тільки протягом перших 7 днів від початку встановлення діагнозу мегалобластної анемії.

Причини невдач при лікуванні B₁₂ – дефіцитної анемії:

1. Помилковий діагноз.
2. Наявність таких супутніх захворювань, як рак шлунку та інших, що супроводжуються непомітною крововтратою та вираженим дефіцитом заліза.
3. Недостане дозування вітаміну B₁₂.
4. Анемія з невстановлений етіологічним чинником, що викликана глистною інвазією стьожком широким (*Diphyllobothrium latum*), або недіагностованим вчасно раком дна шлунка.

Лікування фолієвою кислотою проводять в дозах, які залежать від ступеня її дефіциту та причин розвитку захворювання. При значному дефіциті добова доза фолієвої кислоти повинна складати 15 мг.

При неадекватній відповіді (за даним периферичної крові – кількість ретикулоцитів на 5 добу не збільшується) дозу треба збільшувати до 20 мг/добу (в 3 прийоми). У випадку легкого ступеня тяжкості достатньо введення 5 мг/на добу.

При лікуванні фолієводефіциту слід перш за все ліквідувати етіологічні фактори, які викликали дефіцит фолієвої кислоти. У всіх випадках рекомендувати їсти свіжі овочі та фрукти, зелень (особливо шпінат), дефіцит яких сам собою часто стає основною причиною анемії. Призначення вітаміну B₁₂ при ізольованій фолієво-дефіцитній анемії патогенетично не обгрунтоване.

4. Гіпопластична (апластична) анемія

Апластична анемія – захворювання, що характеризується глибокою панцитопенією периферичної крові та недостатністю кістково-мозкового кровотворення, яке обумовлене аплазією кісткового мозку.

Апластична (гіпопластична) анемія, як нозологічна форма, гетерогенна та об'єднує апластичні (гіпопластичні) синдроми з різними етіологічними та патогенетичними механізмами, які мають подібні клінічні ознаки, а також морфологічну та гістологічну картину крові та кісткового мозку.

Апластична анемія зустрічається з частотою 2,0 на 1 000000 населення на рік. Зміни цього показника можуть відрізнятися в різних країнах від 0,6 до 3,0 та більше на 1000000 населення на рік.

Етіологія. Гіпопластичні (апластичні) анемії в залежності від факторів, які спричинили їх розвиток, поділяють на набуті й спадкові форми.

Набуті форми викликаються хімічними та фізичними чинниками, медикаментами, токсинами деяких вірусів, іонізуючою радіацією.

До *спадкових форм* відносяться анемія Фанконі, синдром Даймонда-Блекфена, синдром Естрема-Дамешека, спадковий дискератоз.

В наш час більшість дослідників провідну роль в розвитку кістково-мозкової аплазії при апластичних (гіпопластичних) анеміях відводять порушенню цитокінової регуляції кровотворення. Активовані цитотоксичні Т-лімфоцити, що виявляються у кістковому мозку та периферичній крові хворих, продукують цитокіни IFN γ та TNF α , що є інгібіторами нормального гемопоезу та подавляють утворення гемопоетичних колоній *in vitro*. Посилення продукції IFN γ та TNF α при апластичних анеміях було встановлено в середині 80-х років та підтверджено в подальших дослідженнях.

Патогенез апластичної анемії можна звести до наступних основних механізмів:

- ураження поліпотентної стовбурової клітини;
- пригнічення кровотворення, пов'язане з імунологічними механізмами;
- порушення в функціонуванні елементів мікрооточення;
- дефіцит факторів, що стимулюють кровотворення.

Класифікація апластичних анемії (С.А.Гусєва та співавт., 2004)

I. Спадкові (конституційні)

II. Набуті:

1. Первинні.

2. Вторинні:

- з відомою етіологією;
- ідіопатичні.

У загальній групі хворих на апластичну анемію можна виділити 2 підгрупи – імунну та неімунну форми. Імунні механізми апластичної анемії зводяться до порушення гуморального імунітету (блокування Т-лімфоцитами диференціації стовбурових клітин, утворення антитіл проти елементів периферичної крові та кісткового мозку). Можливий також гаптенний механізм порушення гемопоезу.

Клініка.

Для апластичної анемії (з ураженням усіх трьох паростків кровотворення) характерне тотальне пригнічення кровотворення з такими клінічними синдромами:

- гіпоксії (задишка, серцебиття, загальна слабкість, запаморочення, мерехтіння „мушок” перед очима);
- геморагічним (носові, кровотечі з ясен, маткові, шлунково-кишкові, ниркові та ін. кровотечі);

- інфекційно-запальним (часті інфекційні захворювання - ангіни, бронхіти, пневмонії);
- анемічним.

Зазвичай захворювання розвивається поступово, в деяких випадках – гостро, з появи вищезазначених синдромів.

При огляді хворих відмічають блідість шкіри, петехіально-плямисті висипи на шкірі та слизових оболонках. Периферичні лімфовузли, печінка та селезінка, як правило, не збільшені. В більшості випадків порушується функціональний стан серцево-судинної системи – збільшуються розміри серця, тахікардія, глухість тонів, систолічний шум на верхівці серця та на судинах.

Поява геморагій на слизових оболонках ротової порожнини, кон'юнктиві є прогностично несприятливим симптомом, оскільки свідчить про можливість геморагічних ускладнень (крововиливів) в головний мозок.

Поруч з геморагічним та анемічним синдромами в клініці мають місце інфекційні ускладнення (бронхіти, пневмонія, пієлонефрит, сепсис, парапроктит). В особливо важких випадках приєднуються виразково-некротичні запальні ускладнення слизової ротової порожнини.

Можливі важкі грибкові ураження слизових оболонок, грибковий сепсис.

Міжнародні критерії ступеня тяжкості апластичної анемії подані в табл.9

Таблиця 9

Міжнародні критерії ступеня важкості апластичної анемії
(Camitta В.М. et al, 2004)

Форма захворювання	Кров	Кістковий мозок
Неважка форма апластичної анемії	Ht < 38% Нейтрофіли < 2,5x10 ⁹ /л	Різний ступінь зменшення клітинного складу КМ
Важка апластична анемія	Нейтрофіли < 0,5x10 ⁹ /л Тромбоцити < 20,0x10 ⁹ /л Ретикулоцити < 1%*	Виражена гіпоклітинність КМ, вміст мієлоїдних клітин < 3%

*Примітка: коректний розрахунок ретикулоцитів проводиться за формулою:

$$\% \text{ ретикулоцитів } \times \text{Ht хворого} \times \text{Ht здорового}$$

Діагностика. В аналізах периферичної крові виявляють нормохромну анемію, ретикулоцитопенію, тромбоцитопенію і лейкопенію за рахунок гранулоцитопенії. Абсолютна кількість лімфоцитів нормальна, спостерігається виключно відносний лімфоцитоз, збільшенням ШОЕ.

В кістковому мозку зменшена кількість мієлокаріоцитів (як гранулоцитарного, так і еритроцитарного рядів), іноді до повного їх зникнення. Мегакаріоцити бувають повністю відсутні. В важких випадках кістковий мозок буває повністю спустошений, представлений лише поодинокими елементами.

При гістологічному дослідженні кісткового мозку – кістковий мозок спустошений, замінений жировою тканиною і на його тлі виявляють окремі вогнища кровотворення (див. [вклейку мал.6](#)).

Диференційна діагностика апластичної анемії проводиться з алейкемічними формами гострого лейкозу, мегалобластною анемією, а також пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ) (анемією Маркіафави-Мікелі), або аутоімунною гемолітичною анемією.

При гострому лейкозі в кістковому мозку переважає велика кількість бластних клітин.

V_{12} – (фолієво-) дефіцитній анемії притаманна гіперплазія еритроїдного паростка та мегалобласти в кістковому мозку.

Для хвороби Маркіафави-Мікелі властиві тромбози, гіпосидеринемія, які не спостерігаються при апластичній анемії. В мієлограммі виявляють подразнення червоного паростка при нормальній або незначно зменшеній кількості мієлокаріоцитів.

Лікування гіпо/апластичної анемії

1. **Гемокомпонентна терапія.** При вмісті Hb менше 70-80 г/л проводиться трансфузія еритроцитарної маси (краще – відмитих еритроцитів), а при анемії з гемолітичним компонентом – тільки відмиті еритроцити. Частота трансфузій залежить від ступеня анемії. Трансфузії тромбоцитів проводяться при загрозі розвитку кровотеч.
2. **Використання глюкокортикоїдних гормонів.** Для лікування анемії, особливо при імунній формі, або геморагічному синдромі показані глюкокортикоїди в високих дозах (1-1,5-2 мг/кг преднізолону) протягом 2 – 3 тижнів з поступовим зменшенням дози по ½ таблетки кожні 2–3 дні і переходом на підтримуючі дози (15-20 мг на добу). Термін лікування ГКС індивідуальний. Більш ефективно застосування метилпреднізолону всередину або внутрішньовенно (крапельно) в дозі 0,5 мг/кг протягом 8 днів, а потім 1 мг/кг з 9 по 14 день з поступовою відміною.
3. **Імуносупресивна терапія:** антилімфоцитарний глобулін (АЛГ) може використовуватися в малих дозах 1-5 мг/кг протягом 4-9 днів, або великих дозах – 10-30 мг/кг – 4-6 днів. Доза 15-40 мг/кг призначається щоденно в/в протягом 4-10 днів. При використанні малих доз АЛГ ремісія досягається у 70% (з них у 15% з важким перебігом). При призначенні великих доз відповідь на терапію спостерігається у 40% хворих (Гусева С.А. і співав., 1999р.). При вираженому геморагічному синдромі, алергії, порушеннях печінки та нирок АЛГ протипоказаний.

Препарати циклоспорину А призначають при рефрактерності хворих до АЛГ. Початкова добова доза циклоспорину складає 10-12 мг/кг щоденно. Після досягнення ремісії призначають підтримуючу терапію (1,6-6 мг/кг) на довгий час. Побічна дія терапії – порушення функцій нирок, печінки, наднирників. Якщо через 3 міс. від початку лікування позитивних зрушень немає, препарат слід відмінити.

4. Гемопоетичні росткові фактори можуть використовуватись для корекції панцітопенії. Застосовують гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) та еритропоетин.
5. Трансплантація кісткового мозку (ТКМ) виконується хворим молодше 40 років. Показано HLA типування і найближчих родичів (можливі донори). Хворим, яким планується ТКМ треба обмежити, або повністю відмінити всі трансфузії. При необхідності в трансфузіях препаратів крові донорами повинні бути лише найближчі родичі.

При підвищенні температури тіла в хворого на тлі можливого приєднання інфекції, необхідно своєчасно призначити антибіотики широкого спектру III –IV поколінь.

6. Спленектомія – на протязі багатьох років до початку проведення трансплантації кісткового мозку та імуносупресивної терапії була одним з найрозповсюдженіших методів лікування апластичної анемії. Проте, чіткий механізм більш доброякісного перебігу апластичної анемії після спленектомії, чітко не визначений й до нашого часу. Клінічні дослідження проведені в 80-х роках минулого сторіччя, встановили залежність ефективності спленектомії від тяжкості перебігу хвороби. При важкій апластичній анемії на спленектомію відповідало тільки 37% хворих, при цьому загальна виживаність протягом 2,5 років досягала лише 20%. А саме: ефективність спленектомії при неважкій апластичній анемії виявилася значно вищою: загальна виживаність протягом 2,5 років досягала 98%, протягом 5 років – 94%.

В наш час спленектомія розглядається, як один з етапів програмного лікування хворих на апластичну анемію та повинна виконуватись хворим, які не відповіли на попереднє лікування антитимоцитарним глобуліном та циклоспорином протягом 3-6 місяців від початку імуносупресивної терапії; а також в тих випадках, коли курс лікування антитилімфоцитарним глобуліном не можливо було провести внаслідок його непереносимості.

Критерії оцінки результатів лікування хворих на апластичну анемію:

I. Повна клініко-гематологічна ремісія:

1. Відсутність клінічної симптоматики захворювання, повне припинення проявів геморагічного діатезу.
2. Вміст Нb більше 110 г/л.
3. Вміст гранулоцитів більше $2,0 \times 10^9$ /л, кількість тромбоцитів більше $100,0 \times 10^9$ /л.
4. Ht > 0,35.

5. Відсутність виникнення інфекційних ускладнень.
- II. Часткова клініко-гематологічна ремісія:
1. Відсутність клінічних симптомів захворювання і проявів геморагічного синдрому.
 2. Покращення показників усіх трьох клітинних ліній.
 3. Вміст гранулоцитів більше $0,5 \times 10^9/\text{л}$.
 4. Відсутність інфекційних ускладнень.
 5. Відсутність залежності від трансфузійної терапії компонентами крові.
- III. Мінімальне покращення:
1. Показники периферичної крові дозволяють проводити лікування хворого амбулаторно.
 2. Відсутність виражених геморагічних проявів.
 3. Число тромбоцитів більше $20,0 \times 10^9/\text{л}$, вміст гранулоцитів вище $0,5 \times 10^9/\text{л}$.
 4. Зберігається необхідність в гемокомпонентній терапії.
- IV. Відсутність ефекту від лікування – клініко-лабораторні показники в процесі лікування практично не змінюються.

Прогноз перебігу апластичної анемії залежить від ступеня пригнічення кісткового мозку. При помірному пригніченні гемопоєзу комплексна терапія зазвичай ефективна і може призвести до практично повного одужання.

5. Гемолітичні анемії

Гемолітичні анемії – це група анемії, яка характеризується зменшенням середньої тривалості життя еритроцитів, що обумовлено підсиленням їх руйнуванням і накопиченням в крові продуктів розпаду еритроцитів – білірубіну або вільного гемоглобіну, а також появою гемосидерину в сечі. Важлива ознака гемолітичних анемії – значне підвищення в крові ретикулоцитів за рахунок підсиленої продукції клітин червоної крові. В кістковому мозку збільшується кількість клітин червоного ряду. Анемія розвивається в тому випадку, коли компенсаторні можливості еритропоєзу відстають від швидкості руйнування еритроцитів.

Імунні гемолітичні анемії

Імунні гемолітичні анемії - велика гетерогенна група захворювань, спільним для яких є участь антитіл або сенсibiliзованих лімфоцитів в ушкодженні та передчасній загибелі еритроцитів або еритрокаріоцитів.

В залежності від характеру імунного процесу виділяють ізоімунні, (аллоімунні), трансімунні, гетероімунні та аутоімунні гемолітичні анемії.

Ізоімунні (аллоімунні) гемолітичні анемії пов'язані з антитілами проти групових факторів еритроцитів, тобто антитіла проти антигенів еритроцитів хворого надходять ззовні. Це має місце при гемолітичній хворобі

новонародженого, або при трансфузії еритроцитів несумісних за системою АВО, резус, чи іншої, проти якої у хворого є антитіла.

Трансімунні гемолітичні анемії – антиеритроцитарні антитіла виникають в організмі пацієнта з наявною анемією після проведення трансфузій еритроцитарних мас.

Гетероімунні (затпенові) гемолітичні анемії, що пов'язані з появою на поверхні еритроцитів хворого антигену, який утворився при фіксації на поверхні еритроциту ліків, вірусів, бактерій тощо.

Аутоімунні гемолітичні анемії – антигени виробляються проти власних незмінених еритроцитів.

Найбільше значення в практиці лікаря мають аутоімунні гемолітичні анемії.

Аутоімунні гемолітичні анемії (АІГА)

Аутоімунні гемолітичні анемії – це набуті анемії, які характеризуються розвитком гемолізу в результаті синтезу аутоантитіл проти антигенів як еритроцитів, так і еритрокаріоцитів кісткового мозку.

АІГА, незалежно від клітинної спрямованості антитіл, розділяються на ідіопатичні та симптоматичні.

До *симптоматичних АІГА* відносяться анемії, при яких гемоліз виникає на фоні інших захворювань. Найчастіше ускладнюється гемолітичною анемією перебіг ревматологічних захворювань (СЧВ, РА, ССД тощо), хронічного лімфолейкозу, мієломної хвороби, злоякісних лімфом. АІГА, що виникли без видимих причин, відносять до *ідіопатичних* форм.

Залежно від виду антитіл до еритроцитів (еритрокаріоцитів) розрізняють 4 типи АІГА:

- АІГА з неповними тепловими аглютинінами,
- АІГА з тепловими гемолізинами,
- АІГА з холодними аглютинінами,
- АІГА з двухфазними холодними гемолізинами.

Патогенез. АІГА розглядають як процес, пов'язаний зі втратою імунологічної толерантності до власних антигенів внаслідок первинних змін в імунній системі.

Холодові аглютиніни викликають аглютинацію еритроцитів при зниженні t° нижче 0°C , як *in vivo*, так *in vitro*. Еритроцити склеюються на холоді в найбільш охолоджуваних частинах тіла (обличчя, пальці рук та ніг).

Неповні теплові аглютиніни фіксуються на еритроцитах та порушують активність клітинних ферментів, завдяки чому змінюється проникність мембран еритроцитів до іонів натрію. Розвивається сфероцитоз

еритроцитів, які потім руйнуються в селезінці, тобто гемоліз носить внутрішньоклітинний характер.

Комплемент також може викликати лізис еритроцитів у судинному руслі. Найчастіше зустрічаються АІГА, викликані тепловими аутоантитілами. Теплові аутоантитіла, що належать до Ig, звичайно є неповними тепловими аглютинінами, які максимально проявляють свою дію при температурі 37°C. Гемоліз відбувається в основному внутрішньоклітинно (у селезінці, кістковому мозку, печінці), рідше – усередині судин. Захворювання може розвиватися без видимих причин (ідіопатична форма), на фоні яких-небудь інших захворювань: хронічного лімфолейкозу, лімфоми Ходжкіна, системного червоного вовчаку (симптоматична форма), а також у зв'язку із застосуванням ліків (пеніцилін, цефалоспорини, метилдофа та ін.). Анемія в кожному із цих випадків може перебігати гостро, підгостро або хронічно.

Клініка АІГА з неповними тепловими аглютинінами характеризується різноманітним перебігом – від гострого гемолітичного кризу до стертих субклінічних форм. Як правило, це ускладнення розвивається після перенесеної інфекції. Першими симптомами може бути жовтяниця (за рахунок непрямого білірубіну) або ознаки анемічного синдрому. Часто збільшується селезінка.

Картина крові характеризується нормохромною анемією, ретикулоцитозом. Зменшується осмотична резистентність еритроцитів. Кількість лейкоцитів і тромбоцитів як правило не змінюється.

У кістковому мозку спостерігається гіперплазія за рахунок збільшення еритрокаріоцитів. У деяких випадках можлива гіпоплазія кісткового мозку внаслідок ушкоджуючої дії антиеритроцитарних антитіл.

Вміст непрямого білірубіна в сироватці крові, уробіліногена в сечі підвищується. Концентрація вільного білірубіна в крові, за винятком випадків гемолітичного кризу, не підвищена, а гемоглобінурія і гемосидеринурія не спостерігаються.

При *серологічному дослідженні* на поверхні еритроцитів за допомогою прямої антиглобулінової проби Кумбса виявляються неповні блокуючі теплові аглютиніни.

Негативна проба Кумбса не виключає діагнозу аутоімунної гемолітичної анемії, тому що негативний результат може залежати від недостатнього числа антитіл.

У частини хворих можна спостерігати інші імунологічні порушення: знижується рівень імуноглобулінів, з'являються протиядерні, антиімуноглобулінові, антилімфоцитарні антитіла, ревматоїдний фактор, псевдопозитивні серологічні реакції на сифіліс.

Аутоімунна гемолітична анемія з тепловими гемолізінами зустрічається рідко і протікає зазвичай гостро із внутрішньосудинним гемолізом і періодами ремісії. Селезінка і печінка збільшені у половини хворих. У період гемолітичного кризу спостерігаються гіпергемоглобінемія

і гемоглобінурія (темна сеча), гемосидеринурія. Нерідко у хворих розвиваються тромботичні ускладнення.

Ця форма захворювання обумовлена наявністю теплових кислих гемолізинів, фіксованих на еритроцитах і утворюючих гемоліз в присутності комплементу. Такі антитіла можна виявити за допомогою непрямой проби Кумбса з еритроцитами, обробленими папаїном.

Для АІГА з тепловими гемолізинами характерно виділення темної сечі. У багатьох хворих в сечі виявляють гемосидерин та підвищений рівень уробіліну. Іноді гемоліз ускладнюється тромбозом периферичних вен. Можливі болі в животі пов'язані з тромбозом мезентеріальних судин.

При АІГА з холодowymi аглютинінами спостерігається нестерпність до холоду. Ця форма гемолітичної анемії пов'язана з дією гемолізинів сироватки на еритроцити хворого. При переохолодженні виникає синдром Рейно або холодова кропив'янка, що пов'язане з аглютинацією еритроцитів.

Гемоглобінурійні кризи виникають тільки після тривалих переохолоджень. Анемія і ретикулоцитоз досягають помірного ступеня й тільки в холодну пору року. У багатьох хворих розвиваються порушення з боку нирок. Часто першими ознаками аутоімунної гемолітичної анемії з холодowymi аглютинінами є труднощі у виконанні мазка периферичної крові, у підрахунку формених елементів і визначенні групи крові, а також дуже висока ШОЕ, обумовлена аутоаглютинацією еритроцитів при кімнатній температурі.

Діагностика аутоімунних гемолітичних анемії базується на загальних ознаках гемолізу (підвищений рівень непрямого білірубину в крові, поява гемосидерину в сечі, збільшення ретикулоцитів в крові), виявлення ауто-антитіл на поверхні еритроцитів за допомогою прямої проби Кумбса, позитивної сахарозної проби.

Критерії діагноза:

- Нормохромна анемія, ретикулоцитоз, непряма білірубінемія;
- ШОЕ збільшена;
- Гіпергамаглобулінемія;
- Позитивна пряма проба Кумбса; виявлення антитіл на еритроцитах за допомогою інших методів дослідження (гелевий тест);
- Позитивна непряма проба Кумбса, яка виявляє циркулюючі антитіла до еритроцитів при змішуванні сироватки хворого з еритроцитами донора;
- Позитивний ефект пробної терапії преднізолоном.

Стернальна пункція не має великого діагностичного значення, але виявлення гіперплазії еритроїдного паростка з ознаками мегалобластості свідчить на користь АІГА.

Диференційна діагностика.

Як зазначено вище, аутоімунні гемолітичні анемії – гетерогенна група захворювань при яких загальними ознаками є анемія, обумовлена підвищеним руйнуванням еритроцитів без даних за спадкову патологію. Насамперед слід провести диференційну діагностику АІГА з вродженими гемолітичними анеміями (ГА), ЗДА, гемоглобінопатіями (табл. 10).

Таблиця 10

Диференціальна діагностика анемій

<i>Ознака</i>	<i>Таласемія</i>	<i>Набута гемолітична анемія</i>	<i>Залізодефіцитна (хронічна постгеморагічна) анемія</i>
Ендемічна зона	Середземномор'я, Південно-Східна Азія	немає	немає
Патогенез	порушення синтезу глобіна	антитілоутворення або токсична дія	дефіцит заліза
Початок захворювання	У дитинстві завжди	У будь-якому віці іноді	у будь-якому віці
Спадкоємна схильність	Має місце	Немає	немає (іноді хворіють дівчинки, народжені матерями із залізодефіцитом)
Зміни кісткового кістяка	++	—	—
Жовтяниця	завжди	при вираженому гемолізі	немає
Гепатосплено-мегалії	++	+	—
Резистентність еритроцитів	підвищена	у нормі або знижена	у нормі
Білірубін	підвищений непрямий	підвищений непрямий	у нормі
Колірний показник	гіпохромія	нормохромія	гіпохромія
Сироваткове залізо	підвищено	у нормі	знижено
Десфераловий тест	+	— або слабо +	—
Гемосидероз	+	—	—

При сприятливому перебігу АІГА, без гемолітичних кризів, у лікарів часто виникає підозра щодо наявності у хворого онкологічного захворювання. Про це свідчить помірна анемія та високе ШОЕ. Однак, високий ретикулоцитоз, концентрація білірубину та збільшення селезінки вказують на одну з форм гемолітичної аутоімунної анемії.

Диференціальний діагноз повинен проводитися також з пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ). Позитивний ефект пробної терапії преднізолоном свідчить на користь АІГА.

Лікування. При всіх формах аутоімунних гемолітичних анемії найбільш ефективним є лікування кортикостероїдними (КС) гормонами. Призначати їх треба з великих доз із розрахунку 1-1,5 мг на 1 кг маси тіла хворого. При поліпшенні стану та показників крові, дозу КС повільно знижують, а потім тривалий період (до 2-3 років) проводять переривчасто-підтримуюче лікування.

При АІГА з тепловими антитілами в період гемолітичного кризу призначають преднізолон в дозі 1 мг/кг маси тіла на добу протягом 2 тижнів. При неефективності дозу преднізолону збільшують до 1,5-2 мг/кг маси тіла на добу.

При досягненні позитивного ефекту від призначення преднізолону дозу останнього поступово зменшують – при великих початкових дозах - по 5 мг на добу, а починаючи з добової дози 30 мг – по 2,5 мг один раз на 4-5 діб. При малих початкових дозах преднізолону – зменшують на 2,5 мг 1 раз у 2 тижні.

Повне одужання під впливом КС можливе, але досягається рідко. В деяких хворих спостерігається стійка ремісія. Але більше половини пацієнтів потребують прийом преднізолону в підтримуючих дозах – 5-15 мг/добу.

Гемотрансфузії хворим на АІГА проводять тільки при гострому гемолітичному кризі, при загрозі розвитку шоку та тяжкій анемії з одночасним введенням глюкокортикоїдних гормонів. Переливають тільки індивідуально підібрану відмиту еритромасу.

Спленектомія рекомендується в основному хворим на АІГА з неповними тепловими аглютинінами. Видаляють селезінку молодим хворим, які постійно приймають підтримуючі дози преднізолону. Позитивний ефект від операції спостерігають у 60 % хворих.

При відсутності ефекту від глюкокортикоїдів або за наявності протипоказань до їх прийому призначають імунодепресанти: циклофосфан 200-400 мг/добу з подальшим переходом на підтримуючу терапію меншими дозами.

Лікування хворих на АІГА з холодними антитілами відрізняється тим, що глюкокортикоїди менш ефективні, ніж при інших формах АІГА, тому їх використовують в менших дозах – 15-25 мг/добу. Більш доцільні імунодепресанти – циклофосфан 200-400 мг/добу. Спленектомія в даному

разі не ефективна. Проте показаний плазмаферез. У випадку значної анемії використовуються трансфузії відмитих, індивідуально підібраних еритроцитів (доведених до кімнатної температури). При швидкому падінні гемоглобіну (до 30-40 г/л) з ознаками гіпоксії мозку і міокарда показане негайне переливання еритроцитарної маси.

Прогноз АІГА залежить від форми захворювання: симптоматична АІГА чи ідіопатична.

При ідіопатичній формі АІГА з неповними тепловими аглютинінами у більшості хворих можлива ремісія під впливом лікування преднізолоном. Добрий ефект дає й спленектомія.

При симптоматичних формах хвороби прогноз в основному залежить від перебігу та успішності лікування основного захворювання.

Працездатність більшості хворих на АІГА відновлюється, але іноді покращення буває надто коротким.

Причиною смерті хворого може бути не лише гемолітичний криз, а й тромботичні ускладнення – тромбози судин головного мозку, серця, мезентеріальних судин.

При холодкових варіантах АІГА прогноз кращий по відношенню до життя, але ремісію вдається отримати дуже рідко.

6. Анемії хронічних захворювань

Терміном анемії хронічних захворювань (АХЗ) (*anemia of chronic disease*) об'єднують анемії, які розвиваються при деяких інфекційно-запальних захворюваннях, дифузних захворюваннях сполучної тканини, наприклад, васкулітах, раку різної локалізації, а також захворюваннях печінки та нирок.

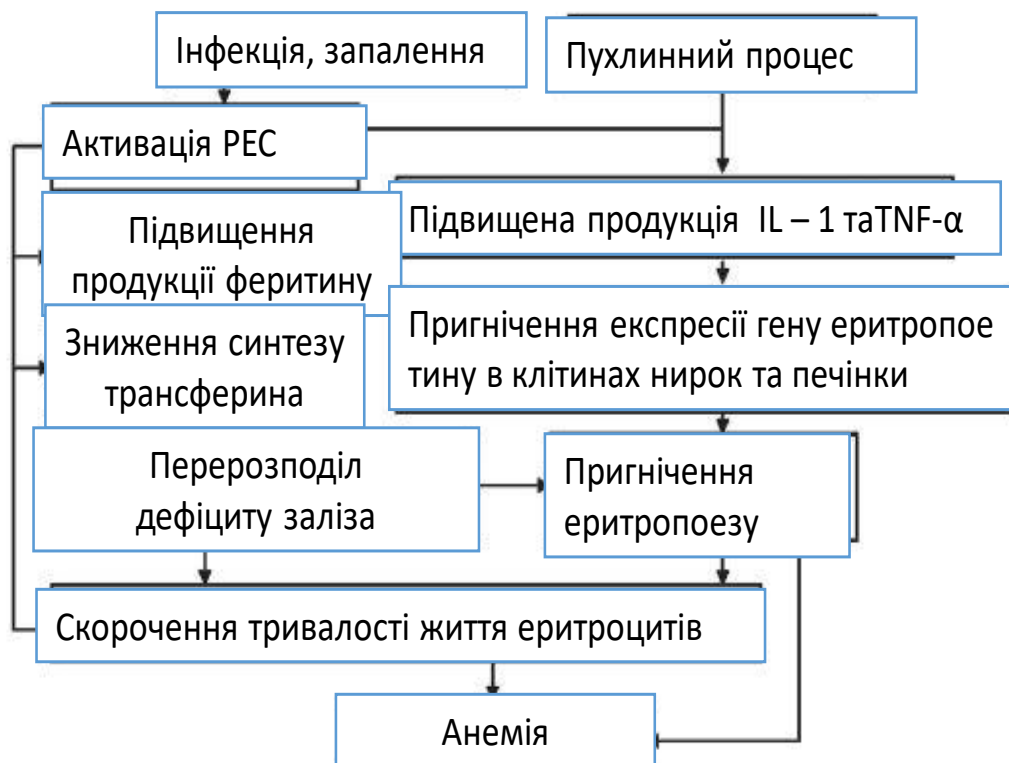
В зв'язку з різним патогенезом ці анемії можуть бути гіпо- або нормохромними, а при захворюваннях печінки – гіперхромними, макроцитарними.

Можливою причиною виникнення нормохромної анемії є порушення синтезу еритропоєтину нирками під впливом прозапальних цитокінів або зморщення нирок при їх захворюваннях та хронічній нирковій недостатності. При захворюваннях печінки, системному червоному вовчаку анемія може бути гемолітичною, яка обумовлена імунним конфліктом (як наводилося у розділі вище).

Анемія часто супроводжує тяжкі та хронічні інфекційно-запальні захворювання, наприклад, сепсис, практично у 100% випадків. В такому разі анемія найчастіше за все помірно гіпохромна або нормохромна. В розвитку гіпохромної анемії провідну роль відіграє переросподільчий дефіцит заліза. При цьому показники транспортного фонду заліза (залізо

сироватки крові та ін.) звичайно знижені, а вміст феритину в сироватці крові підвищений (схема 4).

Схема 4



Епідеміологія. Ця група анемії, щодо розповсюдження, займає друге місце після залізодефіцитної анемії, а з віком кількість хворих на цей варіант анемії збільшується.

Етіологія. До анемії хронічних захворювань відносяться:

- Анемії при злоякісних пухлинах, як з ураженням кісткового мозку (гемобластози, метастази в кістковий мозок), так і без нього.
- Анемії при гострих інфекціях (сепсис, пневмонія, затяжний септичний (бактеріальний) ендокардит, перитоніт).
- Анемії при хронічних інфекціях (остеомиєліт, хронічний пієлонефрит, туберкульоз, (панмієлофіт), абсцес легень).
- Анемії при хронічних запальних захворюваннях з наявним імунотоксичним механізмом (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, гемораїчний васкуліт та інші васкуліти. Імуноопосередковані захворювання кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт), хронічний гепатит, саркоїдоз.
- Анемії при гострій чи-та хронічній ниркової недостатності, в тому числі у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі.

- Анемії при хронічній серцевій недостатності.
- Анемії при ендокринопатіях (гіпофункція щитовидної залози, цукровий діабет).

Відомо, що для розвитку анемічного синдрому у хворих на хронічні захворювання достатньо в середньому 1 – 2 місяці від початку клінічних проявів основного патологічного процесу.

Патогенез. Продуковані лімфоцитами Т-цитокіни (інтерферон γ), моноцити (TNF- α , IL-1, IL-6) і клітини РЕС сприяють:

- Збільшенню експресії гепцидину, який гальмує всмоктування заліза в дванадцятипалій кишці і вивільнення його з макрофагів. (Гепцидин – залізо-регуляторний гормон печінки, який кодується геном НАМР (Hepcidin Antimicrobial Peptide) у хромосомі 19)
Гальмуванню компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів (відносна недостатність еритропоезу) внаслідок зменшення вивільнення або продукції залізов'язуючих білків (лактоферин, апоферитин);
- зниженню тривалості життя еритроцитів на 20 – 30%;
- порушенню виходу заліза з макрофагів (зниження рівня сироваткового заліза і відповідно зниженню зв'язування його з трансферином);
- зниженню продукції еритропоетину і порушення чутливості еритроїдних клітин до еритропоетину (ЕПО).

Диференціальна діагностика АХЗ проводиться з наступними видами анемії:

- дилуційною анемією, що розвивається у пацієнтів у термінальних стадіях злякисних новоутворень;
- медикаментозно-індукованою супресією кісткового мозку або медикаментозно-індукованим гемолізом еритроцитів;
- залізодефіцитною анемією (табл. 6);
- анемією при хронічній нирковій недостатності (виникає переважно в термінальному періоді).

Анемії внаслідок захворювань шлунково-кишкового тракту та печінки

Анемії при хворобах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та печінки можуть бути головним чином 2-х типів: це ЗДА внаслідок хронічних крововтрат та наявності дефіциту вітамінів групи, насамперед, вітаміну В 12 та фолієвої кислоти.

Основними причинами крововтрат, пов'язаних із патологією шлунково-кишкового тракту, є ускладнені пептичні виразки та ерозії, кила стравохідного отвору діафрагми, пухлини шлунка та кишківника, запальні

захворювання кишкового - неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона; цироз печінки з явищами портальної гіпертензії, хронічний геморой/тромбофлебіт гемороїдальних вен, дивертикули - Меккеля, дивертикули товстої кишки і т.і.

Тому при підозрі на втрату крові з органів ШКТ необхідно ретельне обстеження хворого для виключення патології з боку наступних органів:

- стравоходу:
 - рефлюкс-езофагіт;
 - пептичні виразки стравоходу;
 - пухлини стравоходу;
 - варикозне розширення вен стравоходу;
- шлунка:
 - ерозії, пептичні виразки слизової оболонки шлунка ;
 - поліпи;
 - пухлини;
- ентеропатії (целиакія);
- переважно товстої кишки:
 - неспецифічний виразковий коліт;
 - хвороба Крона,
 - мікроскопічний коліт,
 - доброякісні та злоякісні пухлини;
 - дивертикулярна хвороба;
 - тріщини прямої кишки;
 - хронічний геморой.

Для діагностики захворювань шлунково-кишкового тракту застосовують усі необхідні сучасні інструментальні методи досліджень:

- езофагогастродуоденоскопію;
- колоноскопію;
- ентероскопію (капсульну та-або балонну);
- комп'ютерну томографію органів черевної порожнини;
- МРТ-ентероскопію;
- сцинтиграфію,
- ультразвукове обстеження тощо.

Хронічний гастрит

Сіднейська класифікаційна система декларує, що хронічний гастрит (ХГ) — це клініко-морфологічний діагноз.

Клінічні форми ХГ мають певні морфологічні критерії, що відповідають локалізації ураження:



Рис. 6. Переважна локалізація різних форм хронічного гастриту: А – антральний гастрит (гастрит тип В); Б-гастрит тіла шлунка (гастрит тип А), В- мультифокальний гастрит (пангастрит)

Основні класифікаційні клінічні одиниці:

Хронічний неатрофічний гастрит (зустрічається в переважній більшості пацієнтів, має високу асоціацію (пов'язаний з) інфекцією *Helicobacter pylori*. Кислотність внутрішньошлункового вмісту нормальна або підвищена

Хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) - (2 типи – аутоімунний та той, що виникає на тлі тривалої хронічної інфекції *Helicobacter pylori*). При ХАГ антрального відділу та тіла шлунка спостерігається тенденція до зниження кислотопродукції.

Існує доведений зв'язок між *H. pylori*-інфекцією, заліздефіцитною анемією, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою та вітамін В12-дефіцитною анемією [Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, et al. , 2010; Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. , 2010; Stabler SP., 2013].

Для діагностики ХГ важлива сучасна гістологічна верифікація, замість виключно рН-метрії або ендоскопічного огляду.

Хронічний атрофічний гастрит

На сьогоднішній час вивчені 2 основних шляхи формування атрофії слизової оболонки шлунка:

- безпосередня деструкція залозистого епітелію шлунка або його деструкція внаслідок хронічного запалення;
- вибіркова деструкція спеціалізованих епітеліоцитів в умовах збереження стовбурових клітин.
-

Для верифікації та діагностики типу гастриту застосовується гістологічна оцінка ознак виразності запалення та атрофії в:

- антральному відділі (для чого під час ендоскопічного дослідження необхідний відбір принаймні 3 біоптатів слизової оболонки),
- тілі шлунка (під час ендоскопічного дослідження необхідний відбір принаймні 2 біоптатів)

Морфологічне дослідження проводиться задля визначення інтегральних показників ураження слизової оболонки (СО) шлунка, а саме - ступеня та стадії ХГ, де

- ступінь гастриту – це виразність запальної інфільтрації,
- стадія гастриту – це виразність наявної атрофії.

Зазначена система дає можливість отримати повну характеристику хронічного гастриту та відображає тенденції перебігу та прогноз захворювання (а саме – раку шлунку):

- ризик раку тим вищий, ніж більше виражена атрофія та чим більший наявний об'єм ураження;
- пацієнти з III та IV стадіями атрофії відносяться до групи високого ризику розвитку некардіального раку шлунка.

Хронічний атрофічний гастрит

Аутоімунний фундальний атрофічний гастрит - аутосомно-домінантне захворювання, за якого аутоімунна відповідь спрямована на парієтальні клітини шлунку та внутрішній фактор Касла, супроводжується тяжкою анацидністю, тенденцією до виникнення дефіциту вітаміну В12 та розвитком мегалобластної анемії.

Ураження фундального відділу шлунку за умов збереження антральної слизової оболонки відбувається наступним патогенетичним шляхом: атрофія фундальних залоз - ахлоргідрія – постійна стимуляція G-

клітин, їх гіперплазія в зоні пілоричних залоз і, як наслідок, гіпергастрінемія (виразність якої досягає показників, які наближується до таких, що супроводжують при синдром Золінгера-Еллісона).

Аутоімунний атрофічний фундальний гастрит зустрічається рідко – лише 5% від всіх хворих на хронічний гастрит. Серед хворих з макроцитарною гіперхромною анемією його діагностують достатньо часто – приблизно в 16% випадків.

Клінічна картина хронічного атрофічного гастриту супроводжується проявами хронічної анемії: астенія, стомлюваність, сонливість парестезії кінцівок, болючість кінчику язика. Нерідкісні поєднання хронічного атрофічного гастриту типу А з іншими аутоімунними захворюваннями: тиреоїдитом Хашимото, целиакією, хворобою Аддісона, гіпопаратиреоїдитом т.і.

Сучасне ендоскопічне дослідження з магніфікацію в режимі вузького спектру (мал.7)

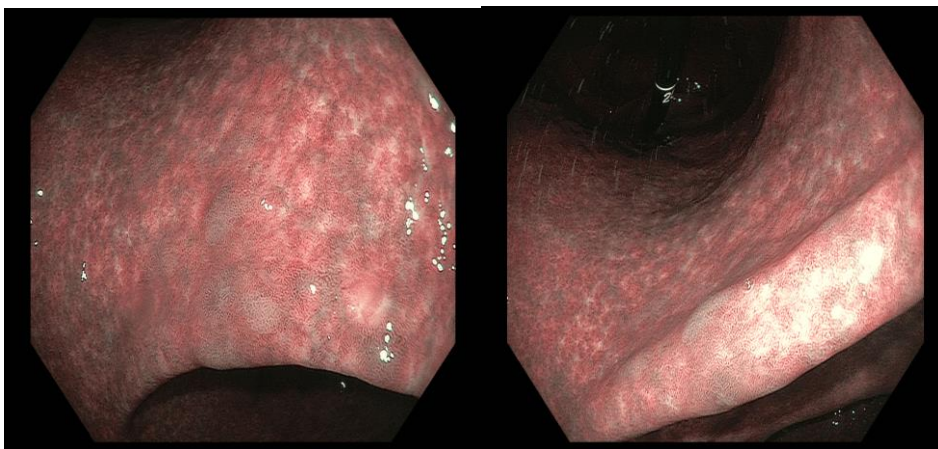


Рис.7 – ендоскопічна картина слизової оболонки шлунку хворого на хронічний атрофічний гастрит – виразна блідість, збіднення судинного малюнку

В діагностиці хронічного гастриту успішно використовується сучасний беззондовий метод так званої «серологічної біопсії», який за результатами вмісту в крові основних показників секреції СО шлунка (GastroPanel) (Kuipers EJ, J Gastroenterol Hepatol 2003; Передерий В.Г., Ткач С.М., 2014-2015):

- рівень сироваткових пепсиногенів (1,2)
- рівень сироваткового гастрину-17;
- наявності чи відсутності антитіл до *Helicobacter pylori*

прогнозує розвиток чи відсутність атрофії СО, ризику раку шлунку та дає рекомендації щодо подальшого маршруту пацієнта (лікування або обов'язкове ендоскопічне дослідження)

В діагностиці аутоімунного гастриту допомагає лабораторне визначення титрів антитіл до паріетальних клітин шлунку.

Сучасні підходи до лікування хронічного атрофічного гастриту

Усім хворим, інфікованим на *Helicobacter pylori*, незалежно від типу ураження СО шлунка необхідно проведення ерадикації відповідно до вимог Маастрихтського консенсусу-V та Кіотського консенсусу (Степанов Ю.М., 2017)

На сьогоднішній час загальноприйнятими є 4 варіанти ерадикаційної терапії*:

-потрійна (комбінація одночасного застосування інгібітору протонної помпи + 2 антибіотиків)**,

-послідовна (спочатку призначають інгібітор протонної помпи + 1 антибіотик, після цього перший антибіотик змінюється на інший),

-гібридна (інгібітор протонної помпи + 1 антибіотик, далі він залишається та до нього додаються ще антибіотика),

- одночасна (інгібітор протонної помпи + 3 антибіотики: кларитроміцин + амоксицилін + метронидазол).

*Будь-який з зазначених вище 4 варіантів забезпечує остаточно високу ефективність ерадикації, якщо *H. pylori* чутливий до антибіотиків, що застосовувалися.

** Альтернативною терапією першої лінії вважається квадротерапія з використанням препаратів вісмуту (вісмуту субцитрат колоїдний) в табл. по 120мг).

Додаткова ефективність призначення останнього обумовлена тим, що, потрапляючи в шлунок, колоїдний вісмут утворює захисну від кислого середовища плівку, збільшує секрецію захисних простагландинів Е2, які стимулюють синтез слизу та бікарбонатів; має антиоксидантні та цитопротекторні впливи на СО.

Тривалість ерадикаційної терапії складатиме 10-14 днів. А саме, для квадротерапії з додаванням препаратів вісмуту за результатами міжнародних досліджень були отримані наступні результати:

- 14-денна терапія не мала переваг перед перед 10-денною за результатами одних досліджень,
- 14-денна терапія була більш ефективною.

Тому рекомендації 5 Маастрихтського консенсусу наступні: вісмутвміщуюча терапія повинна призначатися щонайменше на 10 днів, але при високій резистентності до метронідазолу вона повинна подовжуватися до 14 днів.

В регіонах, де зберігається низька резистентність до кларитроміцину, терапією першої лінії продовжує залишатися традиційна потрійна терапія:

інгібітор протонної помпи + кларитроміцин + амоксицилін або метронидазол

Специфічного лікування ХАГ після ерадикації немає.

Після ерадикації пацієнтам на ХАГ 1 раз на 6 місяців рекомендується - курс вісмута трикалія дицитрата (Де-Нол) в дозі 240 мг 2 раза/добу або по 120мг 4 рази на добу протягом 28 днів.

Обґрунтуванням призначення є наявність потужного антиоксидантного та протизапальний ефекту, стабілізація процесів апоптозу та проліферації слизової оболонки шлунка.

Інші препарати, які використовуються для лікування хворих на ХАГ після ерадикації:

антиоксиданти: церулоплазмін 10 мл в/в № 10,

мелатонін 6 мг -доба,

α-токоферол - 400—800 МЕ –доба протягом 3—6 міс,

препарати селену.

При гіпо-ахлоргідрії додається симптоматична замісна терапія : пепсидил по 1—2 ст. ложки 3 рази на добу (під час їжі); плантаглюцид по 0,5—1,0 г (по 1/2—1ч.л.) 2—3 рази на добу за 20—30 хв. до прийома їжи.

Тривалість замісної терапії залежить від важкості стану пацієнта та виразності атрофії

Слід пам'ятати, що хворим на ХАГ необхідний обов'язковий ендоскопічний моніторинг. А саме:

при слабкій – помірній атрофії СО шлунка **ендоскопічний та морфологічний контроль** – проводиться раз на рік, середнього та високого ступенів стадії — один раз на 6 місяців!

Окремої тактики ведення потребують хворі, які перенесли хірургічні втручання на шлунку. О саме, після проведення гастректомії, частим наслідком стає В₁₂-дефіцитної анемії. Це відбувається за рахунок втрати клітин, які виділяють внутрішній фактор Касла, головних та парієтальних клітин, які виділяють пепсин та соляну кислоту, що робить всмоктування вітаміну В₁₂ майже неможливим. Середній термін виникнення мегалобластної анемії після перенесеної гастректомії складає 5 (2-10 років) років.

За наявності верифікованої мегалобластної анемії, підтвердженої дослідженням пунктату кісткового мозку, або визначенням рівня вітаміну В₁₂ в сироватці крові, призначають: внутрішньом'язово 1 мл 0,1% ціанкобаламіну (1000 мкг вітаміну В₁₂) протягом 6 днів, далі таку ж дозу протягом місяця 1 раз на тиждень, подалі – тривалий підтримуючий курс введенням препарату 1 раз на 2 місяці.

Виникнення В₁₂-дефіцитної анемії – не єдиний наслідок резекції шлунка. Під час спостереження перших 5 років після перенесеної операції у хворих розвивається атрофічний гастрит культі шлунка (особливо після операції по Більрот-II) та вникає синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР). З точки зору впливу останнього на обміну вітамінів - бактерії кишечника використовують кобаламін, не даючи йому всмоктуватися в тонкій кишці. При цьому бактерії самі собою виробляють фолати. Тому фолієводефіцитні стани у таких хворих не виникають. З іншого боку – високий вміст фолатів в сироватці крові або в еритроцитах за відсутності додаткового введення фолатів з їжею свідчить про наявність СНБР в кишківнику.

Інші причини виникнення анемії при патології з боку верхніх відділів травного каналу

Одною з частих причин виникнення анемії є послеопераційні стани на органах ШКТ. Так, виникнення постгеморагічної анемії часто супроводжує та є наслідком гастректомії та резекції шлунку. В ранньому післяопераційному періоді виникнення залізодефіцитної анемії відбувається, як результат вторинного зменшення запасів заліза в організмі після крововтрати під час операції.

Хронічний дефіцит заліза розвивається пізніше у зв'язку зі зниженням кислотності шлунка та подальшим порушенням всмотування за рахунок:

- швидкого пасажу зі шлунку (зниження резервуарної ємності шлунку) в дванадцятипалу кишку;
- внаслідок накладання шлунково-тонкокишкових, міжкишкових анастомозів с можливими (повторними) прихованими кровотечами в області анастомозів.

Тактика ведення хворих з пострезекційними станами:

Хворі, які перенесли хірургічні втручання на органах ШКТ (особливо – резекції) потребують наступного спостереження:

1. вимірювання концентрації феритину та вітаміну В₁₂ в сироватці крові 1 раз на рік, або при наявності клінічних проявів відповідних анемії;
2. обстеження калу та приховану кров – сучасним методом *вимірювання концентрації людського гемоглобіну** – не потребує обмежень дієти, спеціальної підготовки до здачі калу, може бути проведений в будь-який час;
3. у хворих с післярезекційними станами та за наявності синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки, необхідно проводити лікування останнього стандартними схемами (препарати рифаксиміну або метронідазолу).

*Виявлення прихованої крові в калі - сучасний імунохроматографічний метод виявлення специфічних антитіл до Hb людини. Він є суворо специфічний до гемоглобіну людини та дозволяє виявити 0,006мг Hb на 1 г калу. Не вимагає обмежень в дієті.

Анемії при захворюваннях кишечника та синдромі мальабсорбції

До причин виникнення анемії з боку кишечника відносяться: захворювання кишечника з порушеннями всмоктування (целиакія, пептичні виразки тонкої кишки, хвороба Крона), пострезекційні стани, запальні захворювання кишкової, хвороба Уіппля.

Так, при проксимальних ураженнях тонкої кишки (часто – як наслідок целиакії) найчастіше спостерігається дефіцит фолатів. Дефіцит вітаміну В₁₂ розвивається рідко, виключно при поширеному ураженні тонкої кишки з уволіканням її дистальних відділів. Дефіцит заліза зазвичай стає наслідком порушень всмоктування або прихованої крововтрати при патології будь-якого відділу травного каналу та кишечника - тонкої або товстої кишки.

Слід звернути окрему увагу на патологію тонкої кишки – часту причину прихованих крововтрат, особливо в осіб похилого та старечого віку. Найчастіше, зустрічаючися з хворим, попередньо обстеженим та - за результатами гастро-та колоноскопії – виключеними джерелами верхніх та нижніх кровотеч - лікар констатує наявність так званої «анемії нез'ясованого генезу». Саме в таких випадках, особливо для пацієнтів віком старше 50 років, які мають хронічні захворювання, приймають ацетилсаліцилову кислоту (АСК) та-або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – необхідно розглядати наявність АСК-або НПЗП-індукованої ентеропатії з можливістю ураження СО тонкої кишки.

Кровотеча з тонкої кишки (раніше відома як “прихована кровотеча”) залишається відносно нечастою патологією, складаючи приблизно 5–10% від всіх хворих з гастроінтестинальними кровотечами, проте має високий профіль летальності. Тому в експертів виникла пропозиція створити окремі рекомендації з ведення хворих на тонкокишкову кровотечу.

З введенням в практичну діяльність лікарів відеокапсульної ентероскопії (ВКЕ) в США в 2001р. та глибокої ентероскопії в 2004 р. було встановлено, що більшість (75%) хворих, які попередньо класифікувалися, як ті що мають «приховану кровотечу», стали такими, що мали джерело кровотечі саме з тонкої кишки (Gerson LB , Batenic MA , Newsom SL *et al.* Clin Gastroenterol Hepatol 2009).

Розглянемо окремі пункти рекомендацій, які стосуються ведення хворих з підозрою на наявність явної прихованої кишкової кровотечі*:

1. Наявність джерела тонокішкової кровотечі (ТКК) повинно розглядатися лікарями у хворих з явною/скритою гастроінтестинальною крововтратою після проведення верхньої та нижньої ендоскопії без встановлення джерела кровотечі.

2. Тонкокишковою вважається кровотеча, має джерело, розташоване дистальніше ампули Фатерового соска або проксимальніше ілеоцекального клапану.

3. Після традиційної верхньої (ЕГДС) та нижньої (КС) ендоскопії та перед виконанням ВКЕ хворий повинний розглядатися, як такий, що має “потенційну ТКК”.

4. Поняття “явна прихована кишкова кровотеча” має відношення до хворих з меленою або гематошезією та з джерелом кровотечі в тонкій кишці.

*Поняття “прихована ТКК” необхідно використовувати та розглядати для хворих із наявною залізодефіцитною анемією та з або без позитивних фекальних проб на приховану кров (FOB-test, імуноферментний аналіз кала на прихований людський гемоглобін).

*Поняття “прихована ТКК” необхідно використовувати для хворих, в яких не встановлено джерело кровотечі після виконання стандартної верхньої та нижньої ендоскопії, та-або ентероскопії та радіографічних тестів (схема 5).

Таким чином, хворим з «анемією нез’ясованого генезу» за наявності підозри на приховану ТКК та з негативними результатами попередньо проведених верхньої та нижньої ендоскопії необхідно подальше обстеження - ВКК та «глибока» ентероскопія для встановлення джерел кровотечі (AGA, 2000).

Патологія печінки та зміни з боку системи кровотворення

Гострі та хронічні ураження печінки часто стають причинами виникнення анемій.

Так у хворих на вірусний гепатит вже за 6 місяців після його початку може виникати апластична анемія. Причиною останньої стає ураження стовбурових клітин кровотворення, викликане вірусним навантаженням. Частота летальних випадків у хворих із вірусними гепатитами та апластичною анемією є досить високою, досягаючи вище ніж 80%. Середня виживаність хворих після розвитку цитопенії становить лише 10 тижнів.

Лікування аплазії, що виникла на тлі вірусних уражень печінки, є складним та потребує проведення кістково-мозкової трансплантації.

Хронічна патологія печінки супроводжується частіше нормохромною, нормоцитарною анемією.

При виникненні кровотеч на фоні цироза печінки розвивається залізодефіцитна анемія.

Алкогольна хвороба печінки (АХП)

Алкогольна хвороба печінки та алкоголізм характеризуються порушеннями всмоктування фолієвої кислоти та поступовим виникненням мегалобластної анемії. В аналізі крові може виявлятися ретикулоцитоз у поєднанні з макроцитозом (таблиця 11).

Виникнення макроцитозу пояснюється тим, що етанол безпосередньо впливає на кістковий мозок, викликаючи еритробластний/мегалобластний тип кровотворення. Але ці зміни можуть бути оборотними. Так, за відмови від алкоголю макроцитоз зникає вже протягом 1-4 місяців.

Слід відмітити, що фолієводефіцит часто розвиваються внаслідок зловживання популярних зараз серед населення алкогольних напоїв - вин та віскі (містять мало фолієвої кислоти). Цікаво, що зловживання пивом значно рідше призводить до подібних змін, оскільки сам собою напій містить фолієву кислоту.

Аспірин- НПЗП- індукована ентеропатія

Побічні ефекти аспірину та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у 60%-70% випадків перебігають субклінічно.

Проте до неспецифічних проявів ураження ШКТ належить залізодефіцитна анемія, гіпоальбумінемія, синдром мальабсорбції з дефіцитом вітаміну В₁₂.

Найчастішими ускладненнями тривалого прийому АСК-НПЗП стають масивна кровотеча, кишкова обструкція - стриктури, перфорації – рідкісні, але часто фатальні! [Adebayo D, Bjarnason I. , 2006] НПЗП-ентеропатія є найбільш частою причиною ТКК (Yun jeong Lim et al., 2012) (рис.8).

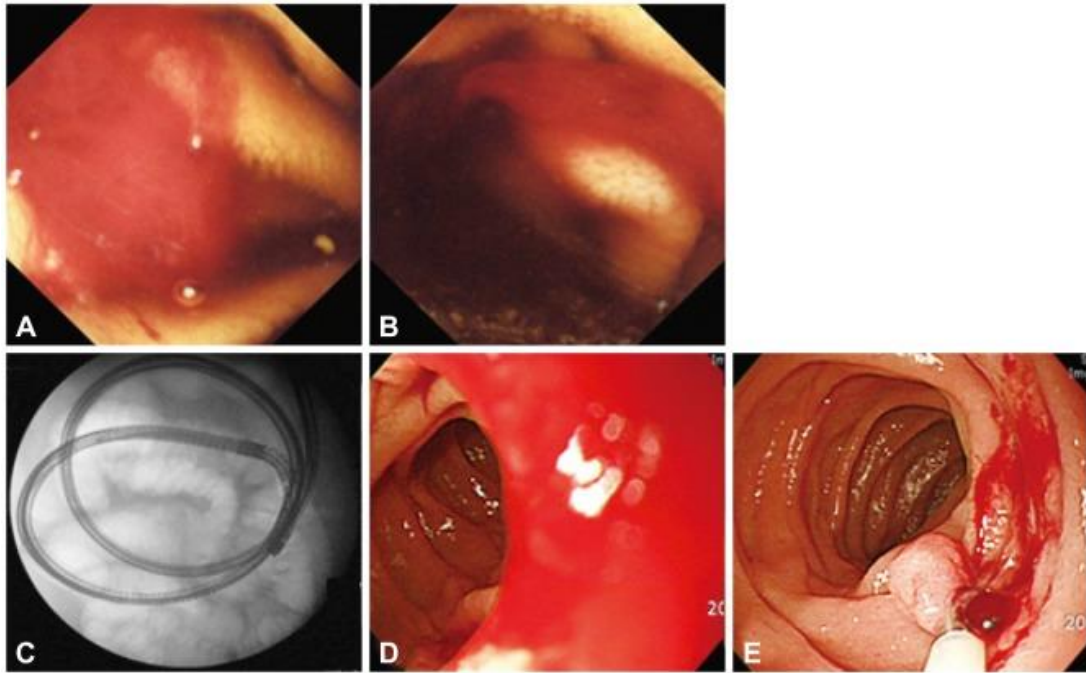


Рис.8

Данні ендоскопічного дослідження тонкого кишечника 40-річного чоловіка з рецидивуючою прихованою кровотечею.

В анамнезі – повторні прийоми НПЗП з приводу некупуемого болю в спині. Кровотечу виявлено під час ендоскопії (А, В), кліповано під час балонної ендоскопії (С, D, E)

Clin Endosc. 2012 Jun; 45(2): 138–144.

Published online 2012 Jun 30

Анемії, які виникають на тлі системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ)

Анемії найчастіше зустрічаються при системному червоному вовчаку (СЧВ), ревматоїдному артриті, системних васкулітах, але можуть спостерігатися і при інших ревматичних хворобах, септичному ендокардиті.

Особливості перебігу анемій, що виникають на тлі захворювань сполученої тканини, мають певні риси.

1. Гіпохромна анемію, яка виникає внаслідок хибного перерозподілу заліза.
2. Аутоімунна гемолітична анемія особливо притаманна системному червоному вовчаку. За кольоровим показником - нормохромна, з підвищеною кількістю ретикулоцитів, позитивною та/чи негативною пробами Кумбса.

Лікування аутоімунної гемолітичної анемії в хворих на СЗСТ проводять преднізолоном у високих дозах. В тяжких випадках додатково призначають пульс-терапію - 1,0 г метилпреднізолону внутрішньовенно протягом 3-х днів + 1,0 г циклофосфану в перший день лікування при відсутності протипоказів).

3. Нормохромна анемія на тлі СЗСТ зазвичай пов'язана з пригніченням синтезу еритропоєтину або утворенням антитіл до еритропоєтину. В останньому випадку до схеми лікування основного захворювання преднізолоном вводять плазмаферез (при виявленні антитіл до еритропоєтину).

Лікування анемії, що виникає на тлі СЗС, зазвичай спрямоване на терапію основного захворювання. За наявності залізодефіцитної анемії можна застосовувати внутрішньовенні препарати заліза (див. розділ вище) під суворим контролем концентрації феритину крові.

Трансфузії донорських еритроцитів показані при значному зниженні рівня гемоглобіну (70 г/л та нижче) і наявності гіпоксичних симптомів (тахікардія, підвищення частоти серцевих скорочень, зниження АТ).

Ефективним препаратом для лікування анемії при хронічних захворюваннях є рекомбінантний еритропоєтин (рЕПО). Стандартною дозою рЕПО-альфа є 50 од/кг 3 рази на тиждень підшкірно. При підвищенні рівня гемоглобіну і/або зниженні рівня сироваткового феритину протягом 2-3 тижнів лікування варто продовжити з модифікацією дози: якщо рівень гемоглобіну підвищується більше ніж на 20 Од на добу, дозу рЕПО необхідно зменшити на 50%. Якщо протягом 6 тижнів відповіді на лікування еритропоєтином немає, дозу препарату можна збільшити наполовину. Метою лікування та критерієм відміни препарату є досягнення концентрації гемоглобіну в крові не нижче 120 г/л.

В наш час все частіше використовуються пролонговані препарати ЕПО – метоксіполіетіленгліколь-епоєтин бета, який вводиться підшкірно 1-2 рази на місяць. Доза підбирається індивідуально по показникам крові, ваги, рівня АТ, стану хворого, супутної патології – від 50 - 100 мкг до 360 мкг на добу.

При лікуванні рЕПО може розвинути функціональний дефіцит заліза, тому перед застосування рЕПО або через 2 – 3 тижні від початку терапії ним варто призначити препарати заліза (бажано внутрішньовенно).

При ревматоїдному артриті, який перебігає с синдромом Фелті (спленомегалією та лейкопенією) використовується спленектомія.

**Контрольні питання до інформації, що подана в посібнику
“Загальні та окремі питання анемічного синдрому в клінічній практиці
лікаря-інтерна”**

1. Вкажіть числове значення показника аналізу периферичної крові, проведеного за допомогою геманалізатору, який характерний для гіпохромних анемій:

- A. MCH
- B. MCV
- C. MCHC

2. Вкажіть значення показників, щодо транспортного фонда заліза та запасів заліза:

- a) вміст заліза в сироватці крові;
- b) загальна залізо зв’язувальна здатність сироватці крові;
- c) коефіцієнт насичення трансферину;
- d) вміст феритину.

3. Який тест застосовують для встановлення діагнозу залізодефіцитної анемії у важких випадках?

4. Вкажіть вміст елементарного заліза в сорбіфер-дурулесі, тардифероні, ферроплексі.

5. Пролонговані препарати заліза слід приймати після їжі або до прийому їжі?

6. Причиною залізодефіцитної анемії є резекція значної частини тонкої кишки. Який шлях введення препарату заліза Ви запропонуєте?

7. Як Ви вважаєте, чи слід призначити хворим з хронічною залізодефіцитною анемією вітаміни групи B?

8. Яким препаратом слід проводити лікування вторинного гемосидерозу у разі незалізопов’язаних гіпохромних анемій?

9. Вкажіть дві основні клінічні ознаки дефіциту заліза в організмі?

10. Назовіть основні лабораторні та клінічні ознаки внутріклітинного гемолізу еритроцитів?

11. Вкажіть зміни в сечі, які характерні для внутрішньосудинного гемолізу еритроцитів?

- 12.** Вкажіть, які зміни морфології еритроцитів характерні для хвороби Мінковського-Шоффара?
- 13.** Найбільш частим клінічним ускладнення з боку внутрішніх органів при мікросфероцитарній анемії є...
- 14.** Вкажіть імунологічний метод діагностики аутоімунної ідіопатичної гемолітичної анемії.
- 15.** Яка форма аутоімунної ідіопатичної гемолітичної анемії перебігає з внутрішньосудинним гемолізом?
- 16.** В діагностиці яких гемолітичних анемії важлива національність хворого?
- 17.** Який морфологічний метод дослідження – стернальна пункція або трепанобіопсія здухвинної кістки – більш інформативний в діагностиці апластичної анемії?
- 18.** При якій гемолітичній анемії більш виражена клінічно жовтяниця ніж анемія?
- 19.** Які продукти багаті на вітамін B₁₂?
- 20.** Які клітини та в якій частині шлунка виробляють внутрішній фактор Касла?
- 21.** Вкажіть, чи є сама наявність атрофічного гастриту критерієм діагностики B₁₂-дефіцитної анемії?
- 22.** Які оперативні втручання на шлунку та кишківнику призводять до розвитку B₁₂-дефіцитної анемії?
- 23.** Назвіть зміни в аналізі крові, кількісні та якісні, які характерні для B₁₂-дефіцитні анемії.
- 24.** Який тип кровотворення характерний для B₁₂-дефіцитної анемії?
- 25.** Захворювання яких внутрішніх органів можуть привести до дефіциту фолієвої кислоти?
- 26.** Чи відрізняється характер кровотворення при дефіциті вітаміна B₁₂ та фолієвої кислоти?

27. На який день терапії вітаміном В₁₂ слід очікувати появу ретикулоцитарного кризу при В₁₂-дефіцитній анемії?

28. Які анемії можуть розвиватися у вегетаріанців?

Вірні відповіді:

1. МСН менш 27 пг
MCV менш 80 мкм³
МСНС 30-38 г/дл

2. а) 0,5-1,7 мг/л
б) 45-75 мкмоль/л (250-400 мкг/100 мл)
в) 15-20%
г) 15-200 мкг/л

3. Десфераловий тест.

4. Відповідно 100мг, 80 мг та 10 мг.

5. До прийому їжі.

6. Парентеральний.

7. Ні.

8. Десфералом.

9. Спотворення смаку, койлоніхія.

10. Нормохромна анемія, ретикулоцитоз, непряма білірубінемія, спленомегалія.

11. Гемоглобінурія та гемосідеринурія.

12. Мікросфероцитоз еритроцитів.

13. Жовчнокам'яна хвороба.

14. Пряма проба Кумбса.

15. Гемолізинова форма.

16. Гемоглобінопатії.

17. Трепанобіопсія здухвинної кістки.

18. При спадковій мікросфероцитарній гемолітичній анемії.

19. Червоне м'ясо, субпродукти, особливо печінка.

20. Парієтальні клітини дна шлунка.

21. Ні.

22. Тотальна гастректомія, широка резекція дистального відділу тонкого кишечника.

23. Гіперхромна анемія з кольорним показником більш 1, макроцитоз та мегалоцитоз еритроцитів, базофільна пунктація та кільця Кебота, полісегментація ядер нейтрофілів, помірне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів.

24. Мегалобластний.

25. Хронічний гепатит, цироз печінки.
26. Ні.
27. На 5-7-й день лікування.
28. Хронічна залізодефіцитна анемія та В₁₂-дефіцитна анемія.

Тести до теми “Загальні та окремі питання анемічного синдрому в клінічній практиці лікаря-інтерна”

1. Вкажіть тип анемії при:
 - A. В₁₂-дефіцитні анемії:
 - a) гіпохромна;
 - b) гіперхромна;
 - c) нормохромна.
 - B. Хронічної залізодефіцитній анемії:
 - a) гіпохромна;
 - b) гіперхромна;
 - c) нормохромна.
 - C. Аутоімунній гемолітичній анемії:
 - a) гіпохромна;
 - b) гіперхромна;
 - c) нормохромна.
2. Кращим методом виявлення шлунково-кишкових кровотеч є:
 - a) проба Вебера;
 - b) проба Грегерсена;
 - c) радіологічний метод.
3. Яким типом анемії супроводжується агастральний стан:
 - a) хронічна залізодефіцитна анемія;
 - b) В₁₂-дефіцитна анемія;
 - c) вірно все.
4. Склад запасів заліза відображає:
 - a) залізо сироватки крові
 - b) коефіцієнт насичення трансферину
 - c) вміст феритину в плазмі крові.
5. Жінка 56 років, звернулась до лікаря зі скаргами на слабкість, зниження апетиту, схуднення. В аналізі периферичної крові гіпохромна анемія, підвищення ШОЕ. Менструації закінчилися 10 років тому. При гастроскопічному дослідженні шлунка та дванадцятипалої кишки патології не виявлено. Яке

дослідження слід призначити, щоб підтвердити найбільш вірогідний діагноз?

- a) стернальна пункція;
- b) ультразвукове дослідження органів черевної порожнини;
- c) колоноскопія.

6. Для анемії, що обумовлена інфекційним ендокардитом, характерне все, крім:

- a) зниження вмісту заліза в сироватки крові;
- b) зниження вмісту феритину в сироватки крові;
- c) збільшення вмісту феритину в сироватки крові.

7. Високі показники заліза в сироватці крові спостерігаються при:

- a) аутоімунні гемолітичній анемії;
- b) сидеробластній анемії;
- c) пароксизмальній нічної гемоглобінурії.

8. Яка гемолітична анемія є гіпохромною:

- a) мікросфероцитарна гемолітична анемія (хвороба Мінковського-Шоффара);
- b) аутоімунна гемолітична анемія;
- c) β -таласемія.

9. Яке дослідження слід призначити, щоб підтвердити діагноз апластичної анемії:

- a) проба Кумбса;
- b) стернальна пункція;
- c) трепанобіопсія здухвинної кістки.

10. У 18 річній дівчини має місце незначна нормохромна анемія, жовтяниця, збільшення селезінки. Кількість ретикулоцитів – 8%. Брат хворої переніс холецистектомію в 20-річному віці з приводу жовчнокам'яної хвороби. Яке дослідження, поряд з вивченням морфології еритроцитів слід призначити для підтвердження діагнозу мікросфероцитарної анемії?

- a) електрофорез гемоглобіну;
- b) осмотична стійкість еритроцитів;
- c) проба Кумбса.

11. У хворого 48 років з дитинства відмічалась незначна спленомегалія, причина залишилася невідомою. Останні

5 років хворий страждає жовчнокам'яною хворобою з важким перебігом. Лікарі відмовляють хворому в оперативному втручанні, мотивуя невідомою причиною спленомегалії. Шкіра та слизові оболонки субіктеричні. В аналізі периферичної крові анемія відсутня, кількість ретикулоцитів збільшена. Який гематологічний діагноз можливий в даному випадку?

- a) мікросфероцитарна гемолітична анемія
- b) таласемія
- c) аутоімунна гемолітична анемія.

12. Всі наведені нижче дослідження можуть допомогти для діагностики захворювання у хворого (див. тест 11), крім оцінки морфології еритроцитів?

- a) визначення осмотичної стійкості еритроцитів;
- b) електрофорезу гемоглобіна.

13. Яку лікувальну рекомендацію Ви будете надавати хворому з тесту 11-12?

- a) показана холецистектомія;
- b) показана спленектомія;
- c) слід одночасно провести обидві операції.

14. Анемія при хронічній нирковій недостатності обумовлена:

- a) аутоімунним конфліктом;
- b) дефіцитом заліза;
- c) порушенням синтезу еритропоетину.

15. Рак якої локалізації частіше за інші викликає розвиток хронічної залізодефіцитної анемії?

- a) рак легень;
- b) рак шлунково-кишкового тракту;
- c) рак молочної залози;
- d) лімфома Ходжкіна.

16. Анемія при ревматоїдному артриті обумовлена:

- a) перерозподілом заліза;
- b) справжнім дефіцитом заліза;
- c) ураженням кісткового мозку.

17. Лікування анемії при хронічних захворюваннях сполучної тканини спонукає до:

- a) лікування хронічного запалення;

- b) призначення вітаміну В₁₂ 200 мкг в/м 1 раз на місяць;
- с) призначення рекомбінантного еритропоєтину в дозі 150-300 МО/кг три рази на тиждень.

18. Чи існують ефективні методи лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії:

- a) Так;
- b) Ні.

Вірні відповіді:

1A –b; 1B-a; 1C-с. 2-с. 3-с. 4-с. 5-с. 6-b. 7-b. 8-с. 9-с. 10-b. 11- b. 12-b. 13-с. 14-с. 15-b. 16-a. 17-a, с. 18-b.

Перелік використаної літератури, рекомендованих літературних джерел

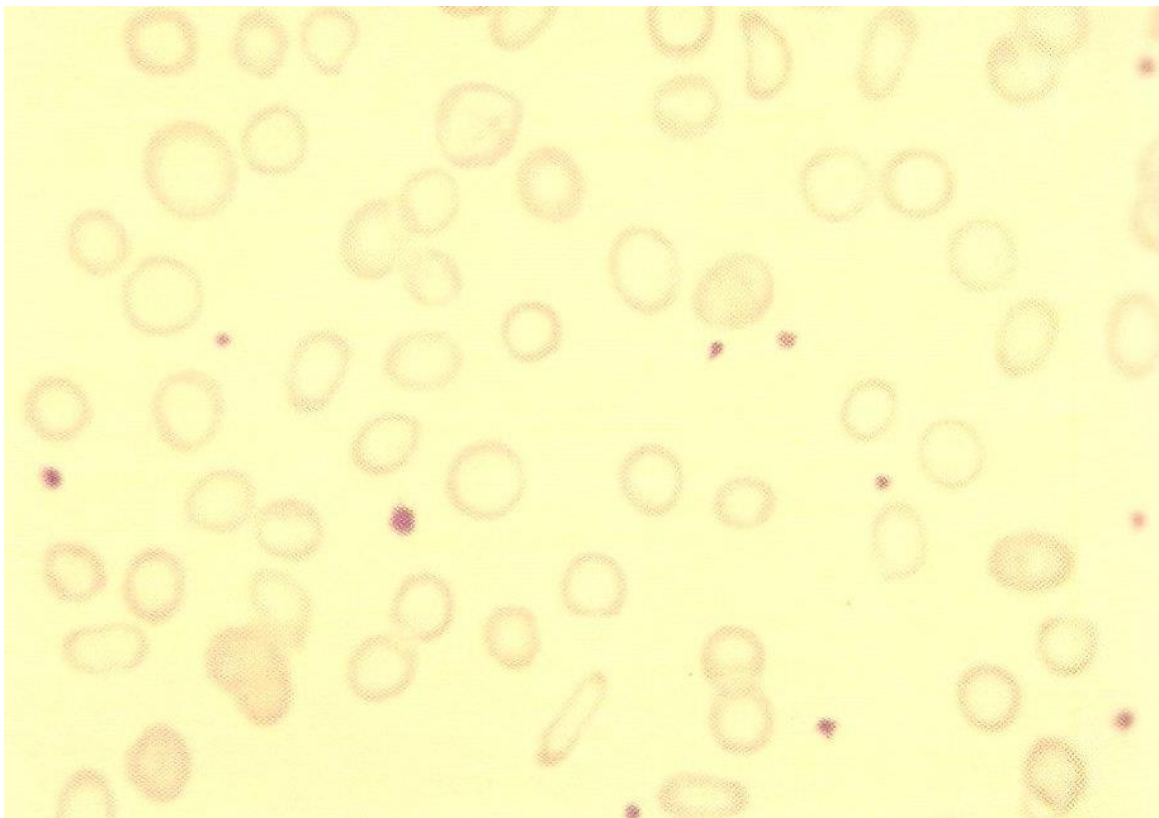
1. Алексеев Н.А. Анемии. -СПб: Гиппократ, 2004. - 512 с.
2. Гематология та трансфузиология / Под ред. Проф. Гайдуковой С.М. –К.: Три крапки, 2001. – 747 с.
3. Гусева С.А., Вознюк В.П., Дубкова А.Г. Анемии: принципы диагностики и лечения. – К.: Фахівець, 1999. – 287 с.
4. Клиническая гематология / Под ред. проф. А.Ф.Романовой. – К.: Медицина, 2006. – 442 с.
5. Руководство по гематологии/Под ред. академика А.И.Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. -том3, 402с.
6. Перехрестенко П.М., Ісакова Л.М., Третьак Н.М. Лекції з гематології. – К.: Норапрінт, 2005. – 128 с.
7. А.С.Свінцицький, С.А.Гусева С.А., С.В.Скрипниченко, І.О.Родіонова. Діагностика та лікування захворювань системи крові К.: Медкнига, 2011. – 335 с.
8. Blood cells: a practical guid | Barbara J. Bain. – Massachusetts: Blackwell Publishing Inc/ 2016. - 476 p.
9. Beutler E., Lichman M.A. Coller B.I. wsp.: Williams Hematology. Wyd.7. New York, McGraw-Hill, 2006. – 673p.
10. Ponka P. Cellular Iron Metabolism // Kidney Int. Suppl. 2009. - V. 69. -P. 211.
11. Prual A. Pregnancy and Delivery in Western Africa // Sante Publique. -2010.- V. 11.-№2.-P. 155-165.
12. Punnonen K., Lrjala K., Rajamar y.A. Serrum transferring Reception and its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency // Blood.2016.-V. 89. -№ 3. P. 1052-1057.
13. Robinson J.N., Regan J.A., Norwitz E.R. The Epidemiology of Preterm Labor // Semin Perinatol. 2018. - V. 25. - P. 204-214.
14. Rosenzweig P.H., Volpe S.L. Iron, Thermoregulation and Metaboliclecate I I Crit. Rev. Food. Sci. Nutz. -2017. -V. 39. -№ 2. P. 131-148.

15. Rotman D. Folic Acid and Pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2010. -V. 108.-№ 1. -P.149-175.
16. Rybo E. Diagnosis of Iron Deficiency // Scand. J. Haemat. 2009. - V. 311. -№ 4. - 114 p.
17. Rusia H., Elowsc., Aladan N.et al. Serum transferring Ceceptors in Detection of iron deficiency in pregnancy // Ann. Hematol. 2017. -V.78. - № 8. - P. 359-363.
18. Saary M., Siasons J., Davies W.A.R. Megaloplastic Anaemia with Multinucleate Erythoblaste. // J. Clin. Pathol. 2010. - V. 28. - № 6. - P. 324-326.
19. Samson O., Hallyday D., Nicholgen O.C., Chanarian I. Quantitation of Ineffective Erythropoesis from Incorporation of delta-Aminoacid and Glycine into early Labbeled Bilirubin // Brit. J. Haemotol. 2007. - V. 34. -P. 33-44.
20. Savona-Ventura C., Bonello F. Beta-Thalassemia Syndromes and Pregnancy // Obstet. Gynecol. Surv. 2018. - V. 49. - № 2. - P. 129-137.
21. Schaefer R.M., Schaefer L. Hypchromic Red Blod Cell and Reticulocytes // Kidney int Suppl. 2010. - V. 69. - P. 144-148.
22. Scholl T. O. High third trimester Ferritin Concentration: Associations with Very Preterm Delivery, Infection, and Maternal Nutritional Status // Obstet. Gynecol. - 2016. -V. 2. - P. 161-168.
23. School T.O., Hediger M.L. Anemia and Iron-Deficiency // Am. Clin. Nutr. 2018.-V. 59. -№2.-P. 492-501.
24. School T.O., Reilly T. Anemia, Iron, Pregnancy Outcome // J. Nutr. — 2018. V. 130. - № 2. - P. 443-447.
25. Schyman K. Elsunhoys B. Mayrer A. Iron Supplementation // D. Tract. Elem. Med. Biol. 2010. -V. 12. -№ 3. - P. 129-140.
26. Sevela P., Grant M.F., Lainz K.H. et al. ASCO. -2002.-P. 65, 257.
27. Sherdan B.L., Pearse L.C. Vitamin B12 Assays compared by use of Patients Sera with Low Vitamin B12 // Clin. Chem. 2018. - V. 31. - № 5. -P. 734-736.
28. Shojania A.M., Wylie B. Effect of Oral Contraceptives on Vitamin B12 Metabolism. // Amer. J. Jbsted. Gynecol. 2010. - № 1. - P. 129-132.

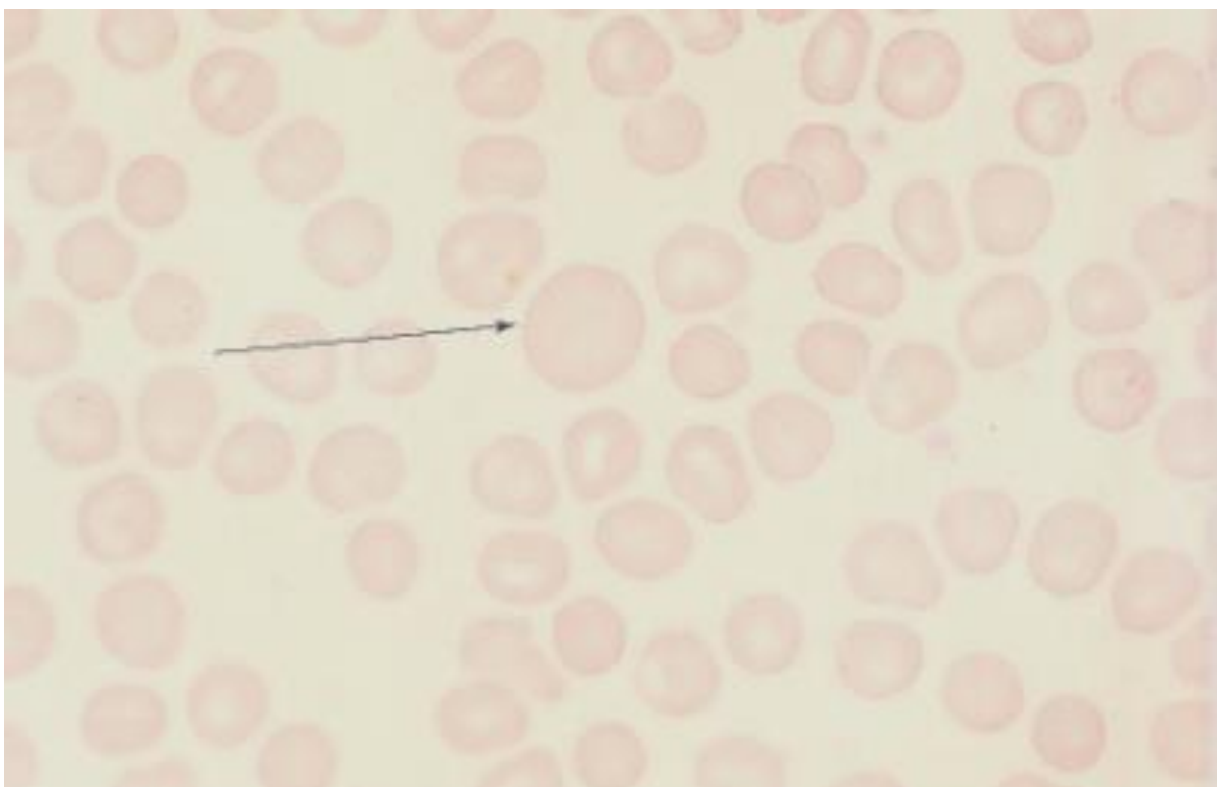
29. Sifakis S., Pharmakides G. Anemia in Pregnancy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016. - V. 900. - P. 125-136.
30. Singh A.K. A Comparison of Desferrioxamine indices of Body Iron Status // *J. Med. (Basel).* - 2010. - V. 2. - № 2. - P. 345-362.
31. Stohldery M.B., Savilaht E., Semes M.A. Iron Deficiency in Coeliac is Mild and it is detected and corrected by Gluten free Diet // *Acta Paediatr. Scand.* 2015. - V. 80. - № 2. - P. 190-193.
32. Stool R., Ruppert R. Zur anamiefrequenz bei Rostoker Studierenden // *Fol. Haematol.* 2017. - Bd. 106. - S. 232-237.
33. Sträuchen J.A. An Augmented Schilling Test in the Diagnosis of Pernicious Anaemia // *Lancet.* 2000. - V. 2. - P. 545-547.
34. Thomas W., Koenig H., Lightgey A., Cireen R. Free Erythrocyte Porphyrin. // *Blood.* 2017. - V. 49. - № 3. - P. 455-462.
35. Van den Brock R., Letsky E.A., Shenkin A. Iron Status in Pregnant Women: Which Measurements are Valid? // *Br. J. Haematol.* 2015. - V. 103.-№3.-P. 817-824.
36. Vandebussche F., Van Kamp I., Oepkes D. Blood Gas and pH in the Human Fetus with Severe Anemia // *Fetal Diagn. Ther.* 2018. - V. 13. -№ 2.-P.1 15-122.
37. Van Eijik H., Wiltink W., Bos G. The Relation of Erythrocyte Porphyrines to Hemoglobin and Serum Iron // *Clin. Chem. Acta.* 2017. - V. 53. - № 1.-P. 35-42.
38. Vchid T., Voshioda M., Sacai K. et al. Prevalence of Iron Deficiency in Japanese Women // *Acta Haematol. Japonica.* 2015. - V. 1. - № 1. - P. 24-27.
39. Ville Y., Proudler A., Kuhn P., Nicolaidis K. Aldosterone Concentration in Anemia // *Obstet. Gynecol.* 2014. - V. 84. - № 4. - P. 511-514.
40. Viteri F.E. A New Concept in the Control of Iron Deficiency: Community-based preventive Supplementation of at Risk Groups by the weekly intake of Iron Supplements // *Biomed. Environ Sc.* 2010 - V. 1. - № 1. - P. 46-60.
41. Walters G.O., Miller F.M., Worwood M. Serum Ferritin Concentration and Iron in Normal Subjects // *J. Clin. Pathol.* 2009. - V. 26. - № 10. - P. 770-772.
42. Werner E., Kaltwasser J., Ihm P. Orally eigen Therapie // *Dtschr. Med. Wschr.* 2017. - Bd. 102.-№ 29. - S. 1061-1065.

43. Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A metaanalysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:886-96. doi: 10.3748/ wjg.v16.i7.886.
44. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-86. doi: 10.1182/ blood-2009-06-225565.
45. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:2041-2. doi: 10.1056/NEJMc1304350
46. American Gastroenterological Association : medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2000;118(1):199.

Вклейки:



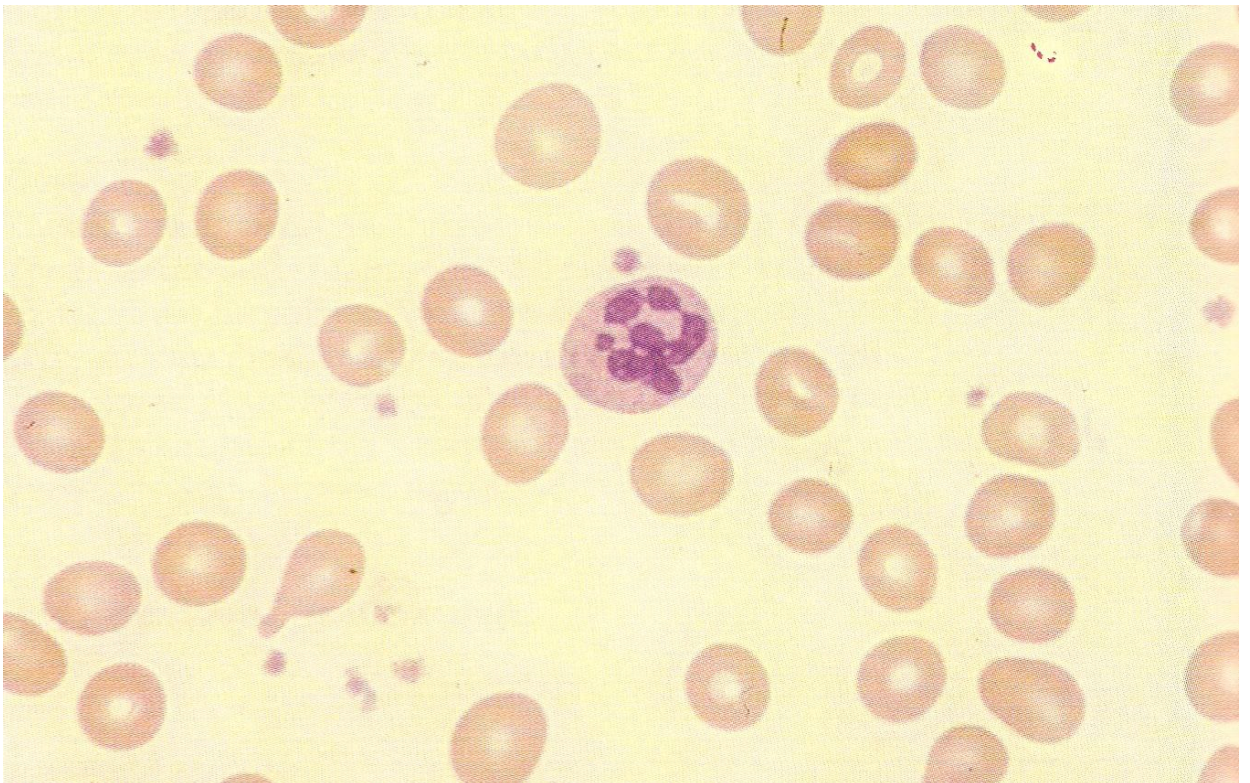
Мал.1. Гіпохромні та мікроцитарні еритроцити периферичної крові



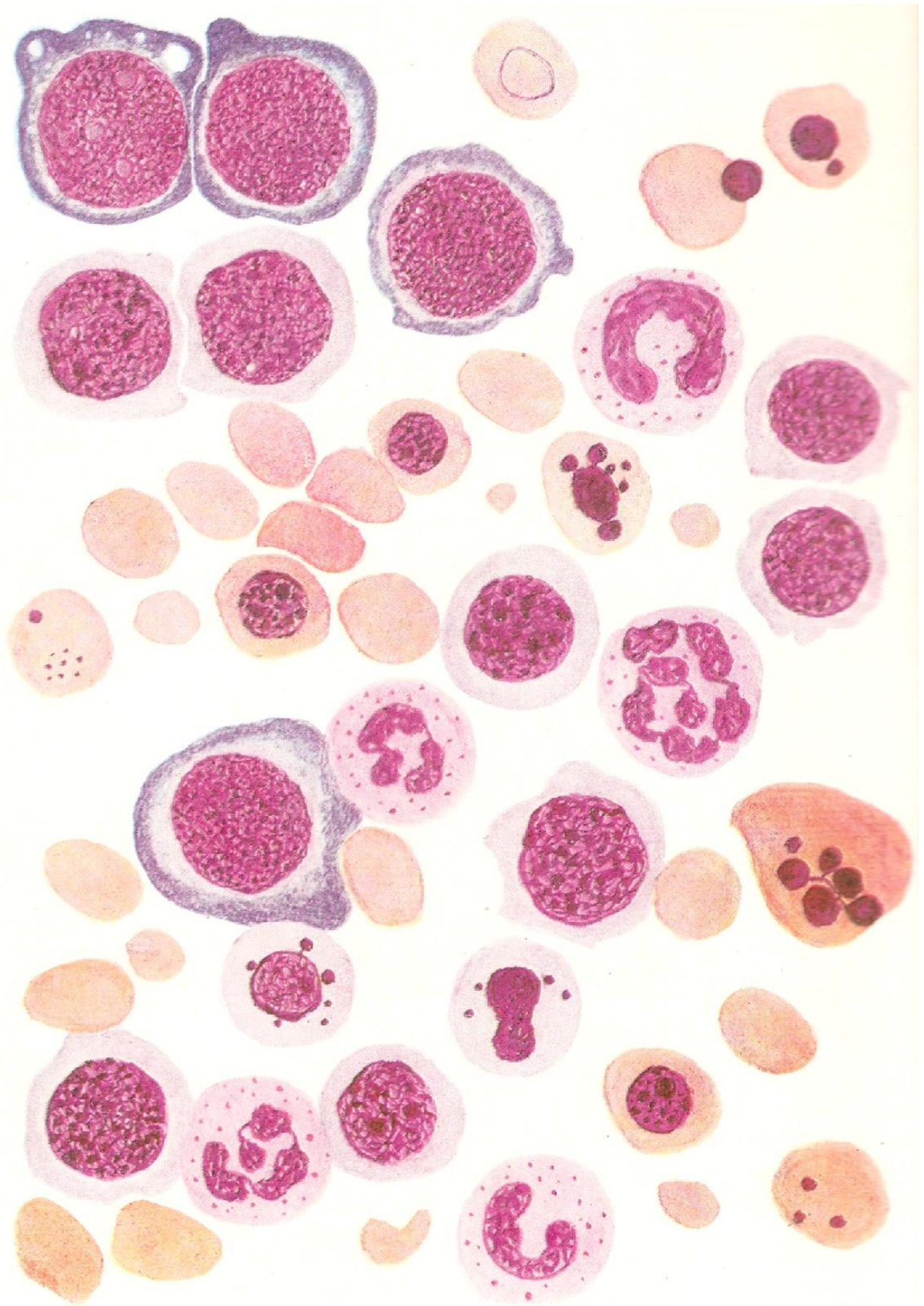
Мал.2. Макроцит периферичної крові



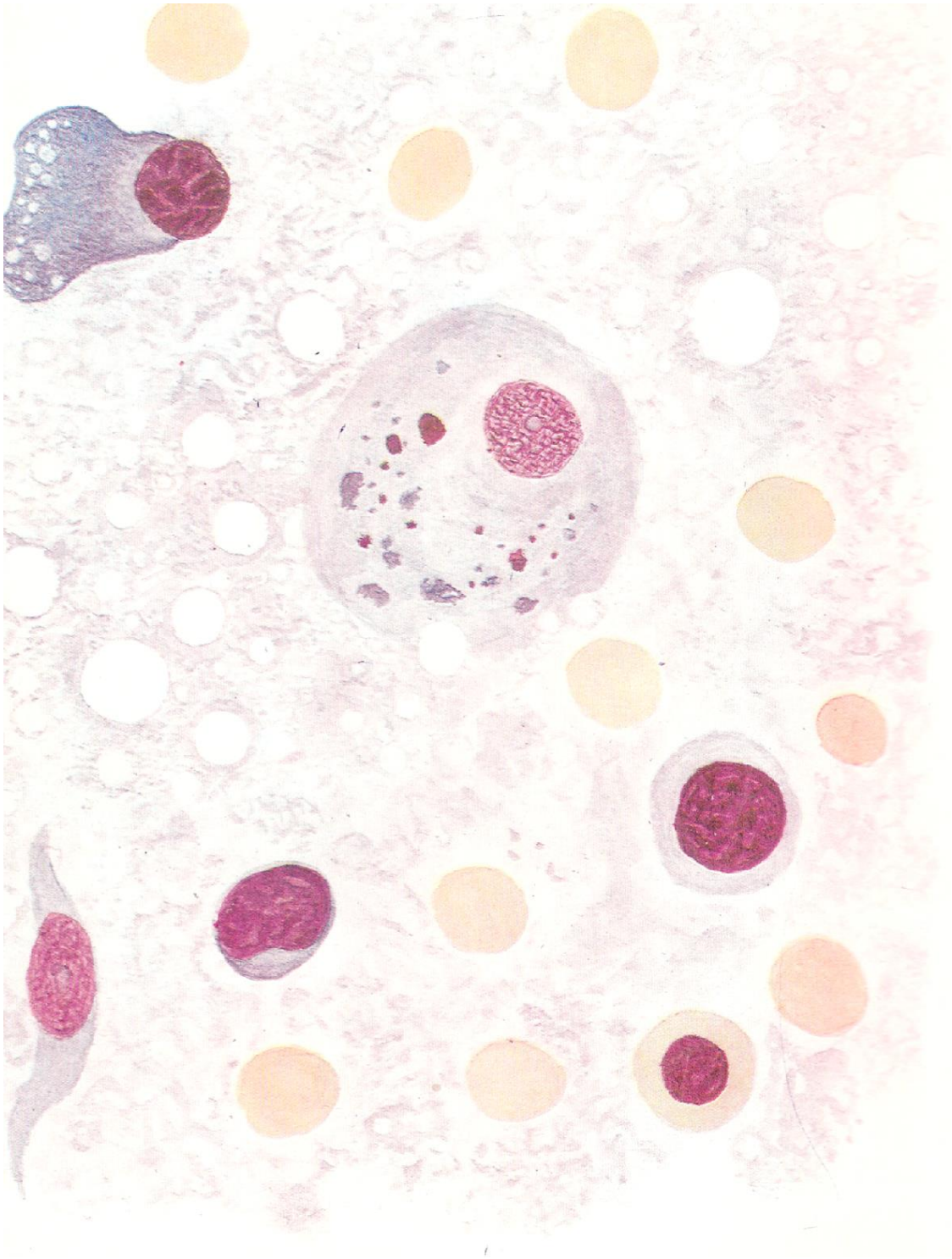
Мал.3. Тільця Жолі в макроцитарному еритроциті



Мал.4. Тільця Жолі в макроцитарному еритроциті



Мал.5. Мегалобласти та мегалоцити кісткового мозку



Мал.6. Кістковий мозок при апластичній анемії