

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
«Полтавський державний медичний університет»

“Затверджено”

на засіданні кафедри
внутрішньої медицини №1

Завідувач кафедри

Професор Ганна МАСЛОВА

Протокол № 1 від 27.08.2024р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Сучасна практика внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	«Основи внутрішньої медицини (гастроентерологія, гематологія, пульмонологія)»
<i>Тема заняття</i>	<i>Анемії</i>
<i>Курс</i>	IV
<i>Факультет</i>	Медичний №1, медичний №2

1. Актуальність теми:

Анемія є дуже частим патологічним станом при найрізноманітніших захворюваннях (захворювання шлунково-кишкового тракту, нирок, колагенози, інфекційні і паразитарні захворювання, злоякісні новоутворення, акушерська та гінекологічна патологія, ряд ендокринних захворювань, ряд уроджених та придбаних захворювань дітей раннього віку, різні інтоксикації і т.д.). Крім того, анемія може носити первинний характер, виступати як самостійне гематологічне захворювання. Поширеність анемії серед населення Землі становить близько 24,8%. В абсолютних цифрах це близько 1 620 000 000 людей, які страждають від анемії. Дефіцит заліза - явний або прихований - реєструється в кожній третій жінки й у половини дітей раннього віку. Серед різноманітних анемічних станів доля залізодефіцитних анемії складає близько 80%. Поширеність гемолітичних анемії серед населення, а також необхідність диференціювання жовтяниць, що супроводжують ці захворювання, обумовлюють необхідність вивчення даної теми студентами. Знання основних гематологічних проявів анемії, причин та механізмів розвитку в кожному конкретному випадку дає можливість лікарю не тільки вчасно поставити діагноз, але і намітити заходи щодо профілактики, раціональної патогенетичної терапії цього виду патології.

2. Конкретні цілі:

- аналізувати поширеність різних видів анемії;
- визначити етіологію і патогенез різних видів анемії;
- класифікувати анемії та аналізувати їх типову клінічну картину;
- скласти індивідуальну схему діагностичного пошуку, визначити та запропонувати необхідний об'єм та послідовність методів обстеження пацієнта з різними видами анемії;
- вміти проводити обстеження хворого (опитування, огляд, пальпація, перкусія, аускультация) та обґрунтувати попередній діагноз;
- скласти план додаткового обстеження хворого з анемією;
- обґрунтовувати застосування основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів, що застосовуються при обстеженні пацієнтів з анемією, показання і протипоказання для їх проведення та можливі ускладнення;
- трактувати отримані результати додаткових методів дослідження – загальноклінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові, мієлограми та ін.;
- провести диференціальну діагностику і обґрунтувати клінічний діагноз;
- знати принципи лікування, реабілітації, профілактики різних видів анемії;
- оцінити прогноз та працездатність при різних видах анемії;
- демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми

(міждисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отриманні навички
1. Анатомія	Описувати структурні особливості органів кровотворення
2. Нормальна фізіологія	Оцінювати функціональні особливості кровотворної системи
3. Біохімія	Володіти біохімічними та фізико-хімічними властивостями крові
4. Патологічна анатомія	Знати патоморфологію клітин периферичної крові
5. Патологічна фізіологія	Розуміти патогенетичні механізми виникнення та розвитку різних видів анемії
6. Фармакологія	Знати фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів, які призначаються при різних видах анемії. Вміти призначати адекватне лікування, розраховувати дози препаратів
7. Пропедевтика внутрішніх хвороб	Володіти методами обстеження хворого з анеміями (пальпація, перкусія, аускультация серця). Проводити обстеження хворого, оцінювати одержані результати обстеження, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження
8. Внутрішньопредметна інтеграція	Знати диференційні ознаки анемії між собою та іншими захворюваннями. Вміти проводити діагностику анемії

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття та на занятті.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
1. Анемія	патологічний стан, що характеризуються зменшенням кількості еритроцитів і/або зниженням концентрації гемоглобіну в одиниці об'єму крові
2. Анізоцитоз	зміна величини еритроцитів
3. Пойкілоцитоз	зміна форми еритроцитів
4. Сидеропенічний синдром	синдром, що виникає внаслідок дефіциту заліза у тканинах
5. Хвороба Мінковського-Шоффара –	хвороба, зумовлена генетично детермінованим дефектом білків мембрани еритроцита (спектрину, анкірину, білка смуги 3 або протеїну 4.2), який успадковується за аутосомно-домінантним типом
6. Апластична анемія	характеризується недостатністю кровотворення – гіпоклітинним кістковим мозком і панцитопенією у периферичній крові
7. Аутоімунна гемолітична анемія	зумовлена посиленням руйнування еритроцитів антитілами проти власних еритроцитарних антигенів

4.2 Теоретичні питання до заняття:

1. Визначення анемії;
2. Сучасні погляди на етіологію, патогенез різних видів анемії;
3. Класифікація анемії;
4. Основні клініко-лабораторні синдроми при різних видах анемії;
5. Критерії діагнозу анемії;
6. Диференціальна діагностика;
7. Ускладнення різних видів анемії;
8. Основні принципи терапії, реабілітації, профілактики різних видів анемії;
9. Прогноз і працездатність.

4.3. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

1. Детально зібрати скарги та анамнез хворого;
2. Провести фізикальне обстеження хворого, виявити і дати оцінку змінам в його стані;
3. Скласти план додаткового обстеження, оцінити його результати;
4. Обґрунтувати, сформулювати попередній та клінічний діагноз анемії в типовому випадку згідно класифікації;
5. Призначити відповідне лікування;
6. Визначати прогноз і працездатність пацієнта, призначати реабілітаційні заходи.
7. Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

Зміст теми:

Анемія – патологічний стан, що характеризуються зменшенням кількості еритроцитів і/або зниженням концентрації гемоглобіну в одиниці об'єму крові.

Класифікація

1. Анемії, зумовлені крововтратою (постгеморагічні):

- 1.1. Гостра постгеморагічна анемія;
- 1.1. Хронічна постгеморагічна анемія.

2. Анемії, пов'язані з порушенням процесу кровотворення:

- 2.1. Анемії, зумовлені порушенням утворення гемоглобіну (залізодефіцитні);
- 2.2. Анемії, зумовлені порушенням синтезу порфіринів;
- 2.3. Анемії, зумовлені порушенням синтезу ДНК та РНК (мегалобластні анемії);
- 2.4. Анемії, зумовлені пригніченням проліферації клітин кісткового мозку (апластичні) - спадкові та набуті.

3. Анемії, зумовлені прискореним кроворуйнуванням (гемолітичні анемії):

- 3.1. Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені порушенням структури мембрани еритроцитів (серповиноклітинні, овальноклітинні, хвороба Мінковського-Шоффара);
- 3.2. Спадкові гемолітичні анемії, зумовлені порушенням активності ферментів еритроцитів;
- 3.3. Набуті гемолітичні анемії (ізоімунні, трансімунні, гетероімунні (гаптенів), аутоімунні).

Гостра постгеморагічна анемія розвивається внаслідок швидкої втрати значної кількості крові. Гостра крововтрата може бути зумовлена зовнішніми травмами або травмами внутрішніх

органів, які супроводжуються розривами судин. Великі шлунково-кишкові кровотечі можуть бути наслідком виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки, виразок дивертикула Меккеля, варикозного розширення вен стравоходу та шлунка при гіпертензії в системі ворітної вени, під час оперативних втручань та пологів. Гостра постгеморагічна анемія часто спостерігається у людей, котрі страждають на геморагічний діатез, злоякісні пухлинні захворювання, виразковий коліт, туберкульоз, бронхоектатичну хворобу, дизентерію, черевний тиф.

Патогенез. У патогенезі основних клінічних проявів гострої крововтрати провідну роль відіграє швидке зменшення загального об'єму крові, і найперше її плазмової частини. Зменшення об'єму циркулюючих еритроцитів призводить до гострої гіпоксії, що проявляється задишкою та серцебиттям. Під час крововтрати та відразу після неї відбувається посилена продукція наднирковими залозами катехоламінів, що супроводжується спазмом периферичних судин, та мобілізації крові із депо (рефлекторна фаза компенсації – 1 стадія кровотечі, яка триває від кількох годин до доби), завдяки чому нормалізується гемодинаміка. Включається механізм аутогемоділюції, котрий мобілізує власну міжтканинну рідину та спрямовує її в судинне русло (гідремічна фаза компенсації – 2 стадія кровотечі, яка триває від 2 до 5 діб). Активуються гуморальні механізми, які сприяють утриманню в організмі води та іонів натрію. Такий механізм саморегуляції може компенсувати до 10-15 % об'єму циркулюючої крові, що достатньо при невеликих та повільних крововтратах. Швидка втрата 33 % маси циркулюючої крові та повільна крововтрата 50 % крові без надання хворому відповідної допомоги може призвести до смерті. На фоні тканинної гіпоксії розвивається картина геморагічного шоку з порушенням гемодинаміки, внаслідок патологічного депонування крові, та ексудацією її рідкою частини в тканини. При цьому розвивається ацидоз, вихід іонів калію із клітин, посилений катаболізм білків, дистрофічні зміни в паренхіматозних органах із недостатністю функції міокарда, центральної нервової системи та ін.

Внаслідок гіпоксії, пов'язаної з крововтратою, підвищується концентрація еритропоетину, що призводить до підсилення проліферації еритропоетичувливих клітин зі збільшенням еритрокаріоцитів та вмісту ретикулоцитів у периферичній крові (кістково-мозкова фаза компенсації – 3 стадія кровотечі). Активний ретикулоцитоз відображає рівень регенераторних процесів в організмі.

Клініка. Важкість стану зумовлена інтенсивністю, тривалістю кровотечі та загальним об'ємом крововтрати. Клінічна картина гострої постгеморагічної анемії складається з двох синдромів - колаптоїдного та анемічного. Хворі стають блідими, млявими, адинамічними. Відзначаються запаморочення, шум у вухах, холодний піт, блювання, позіхання, часом гикавка, зниження АТ, частий ниткоподібний пульс, задишка, тахікардія, над верхівкою серця вислуховується систолічний шум. У важких випадках з'являються ціаноз, судоми, порушення зору.

Гематологічна картина залежить від термінів проведення дослідження. У рефлекторну фазу компенсації - кількість гемоглобіну та еритроцитів в одиниці крові змінюється незначно і не відбиває справжньої анемізації. Ранніми ознаками крововтрати є тромбоцитоз і лейкоцитоз, котрі визначаються вже в перші години. Виражену анемію виявляють не відразу, а лише через 1-3 доби після початку кровотечі, коли настає гідремічна фаза компенсації. У цій фазі виявляють справжню анемізацію без зниження колірного показника. У кістково-мозковій стадії компенсації у периферичній крові велика кількість ретикулоцитів. Водночас виявляють молоді клітини гранулоцитарного ряду, спостерігається зсув лейкоцитарної формули вліво на фоні лейкоцитозу. Відновлення маси еритроцитів відбувається протягом 1-2 міс, при цьому втрачається резервний фонд заліза в організмі, що може призвести до гіпохромії еритроцитів.

Лікування починається з припинення кровотечі та протишоккових заходів, що включають усунення гемодинамічних розладів та поліпшення реологічних якостей крові. Основне місце в лікуванні гострої постгеморагічної анемії посідає відновлення ОЦК за допомогою введення крові й кровозамінників. До визначення групи крові та резус-фактору проводять трансфузії кровозамінників (поліглюкін, альбумін, желатиноль) спочатку швидко внутрішньовенно струминно, потім переходять на краплинне введення в сумарній дозі 5-10 мг/кг маси тіла. Еритроцитну масу (30-40 % крововтрати) призначають тільки після поновлення кровообігу через гемоділюцію. **Прогноз** значно варіює залежно від тяжкості кровотечі та ефективності термінового лікування.

Хронічна постгеморагічна анемія розвивається внаслідок невеликих кровотеч, що часто повторюються. Спостерігається при патології травного каналу (поліпоз кишок, виразковий коліт,

кишкові паразити, геморой, маткові кровотечі), частих носових кровотечах, зумовлених геморагічним діатезом.

Патогенез. Анемія характеризується повільним темпом розвитку. Завдяки компенсаторним механізмам організм легше пристосовується до хронічних крововтрат, чим до гострих. Унаслідок хронічних крововтрат постійно вичерпується депо заліза і розвивається сидеропенія.

Клініка. У легких випадках анемія може довго залишатися непоміченою. Багато хворих почуваються задовільно при рівні гемоглобіну 90-100 г/л. У разі важкої анемії з'являються слабкість, запаморочення, шум у вухах, знижується психічна й фізична активність, погіршується апетит. Шкіра бліда, із воскоподібним відтінком, слизова оболонка губ і кон'юнктива безкровні, склери синюваті. Межі серця зміщені вліво, над верхівкою вислуховується систолічний шум. Розвивається тахікардія, знижується АТ. У периферичній крові виявляють гіпохромну анемію, колірний показник становить 0,5-0,6, іноді нижчий. Спостерігається мікроцитоз, анізоцитоз, пойкилоцитоз. Кількість лейкоцитів у нормі, але можливі лейкопенія, зсув нейтрофільного ряду вліво, відносний лімфоцитоз.

Лікування передусім спрямоване на ліквідацію джерела кровотечі та відновлення рівня заліза (див. розділ лікування ЗДА). Призначають повноцінне харчування, препарати заліза, вітаміни.

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – клініко-гематологічний синдром, обумовлений дефіцитом заліза в організмі, який призводить до порушення синтезу гемоглобіну. Вона призводить до постачання меншої кількості кисню в організм.

Причини ЗДА:

1. Хронічні крововтрати: у жінок репродуктивного віку найчастіше маткові кровотечі (тривалі (більше 5 днів), рясні (більше 80 мл за цикл), часті (тривалість циклу менше 26 днів) місячні, маткові кровотечі (міома матки, ендометріоз, пухлини, патологія системи згортання крові, при наявності ВМ-контрацептивів), кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, носові кровотечі, гематурія, донорство, кровотечі у замкнуті порожнини, геморой, що кровоточить.
2. Порушення всмоктування заліза при патології шлунково-кишкового тракту: целиакія, часткова і повна резекція шлунка, хронічне запалення.
3. Порушення утилізації заліза при ензиматичних дефектах.
4. Аліментарний дефіцит заліза внаслідок недостатнього або нераціонального харчування (голод, вегетаріанство, релігійна практика обмежень у харчуванні, незбалансована дієта для схуднення).
5. Підвищена потреба в залізі при вагітності, лактації, інтенсивному рості.
6. Складний генез – при інфекціях, гормональних порушеннях, пухлинах.

Патогенез. При патологічних процесах заліза втрачається більше, ніж поглинається, що призводить до виснаження його запасів і в подальшому до розвитку залізодефіцитної анемії. В інших випадках патогенез пов'язаний із недостатнім надходженням чи засвоєнням заліза. При цьому патогенетично виділяють прелатентну фазу дефіциту заліза (виснаження тканинних запасів заліза; показники крові в нормі; клінічні прояви відсутні), латентну (зменшення заліза в тканинах та зменшення його транспортного фонду; показники крові в нормі) і власне залізодефіцитна анемія (більш виражене виснаження тканинних резервів заліза та механізмів компенсації його дефіциту; відхилення від норми показників крові; клінічні прояви сидеропенічного синдрому та загально анемічних симптомів).

При дефіциті заліза у відповідь на гіпоксію активуються деякі фактори, що сприяють підвищенню абсорбції заліза з просвіту кишечника. До таких факторів належать: цитохром b (фактор дванадцятипалої кишки), двовалентний транспортер металів 1-го типу та феропортин.

Печінка синтезує гепсидин – гормон, що впливає на рівень заліза шляхом контролю швидкості його всмоктування та регулювання мобілізації з депо.

Активовані Янус-кінази 2-го типу та гепсидин можуть зв'язуватися безпосередньо з феропортинами і призводити до зменшення вивільнення заліза, внаслідок чого зменшується еритропоез.

Рівень гепсидину знижується під впливом гіпоксії та дії декількох білків, що залучені у еритропоез. До них належать еритропоетин, гомолог протеїну витої гастрюляції 1-го типу та високодиференційований фактор 15.

Гепсидин активується за допомогою запальних цитокінів, наприклад інтерлейкін-6, незалежно від загального рівня заліза в організмі. Вважають, що цей процес лежить в основі анемії, пов'язаних із хронічними хворобами.

Клініка. В клінічній картині ЗДА виділяють синдроми:

1. Анемічний синдром – загальна слабкість, підвищена втомлюваність, головокружіння, запаморочення, головний біль, шум у вухах, «мушки» перед очима, серцебиття, задишка під час фізичного навантаження. За відсутності корекції заліза в організмі і посиленні анемічного синдрому приєднуються гемодинамічні порушення. Посилюється задишка, серцебиття, з'являються біль в грудній клітці та набряки. Об'єктивно приєднуються блідість шкіри та видимих слизових оболонок, розширення лівої межі серцевої тупості вліво, послаблюються тони серця, з'являється систолічний шум на верхівці серця та легеневій артерії, «шум вовчка» – на яремній вені, тахікардія, гіпотензія. На ЕКГ спостерігаються зміни, які характерні для порушення фази реполяризації – зниження зубця Т та інтервалу ST. Вище- наведені ознаки характеризують метаболічну кардіоміопатію з подальшим розвитком серцевої недостатності.

2. Сидеропенічний синдром виникає внаслідок дефіциту заліза у тканинах. Тканинний фонд - це перш за все залізо міоглобіну та ферментів, що беруть участь в окисно-відновних процесах (цитохромоксидази, сукцинатдегідрогенази та інших). Зменшення кількості заліза в цьому фонді впливає на тканинне дихання клітин і стан всіх тканин організму. Гіпосидероз виявляють переважно в таких органах:

- шкіра та її придатки, слизові оболонки (сухість та потоншення шкіри, ламкість і поперечна смугастість, ложкоподібна ввігнутість нігтів - койлоніхії, витончення та випадіння волосся, ангулярний стоматит – виразки і тріщини у кутках роту);
- травний канал (зниження і спотворення апетиту (пагофагія) - бажання їсти землю, крейду, вапно, зубну пасту, багато морозива та льоду); дисфагія - порушення ковтання через утворення стравохідних перетинок (синдром Пламмера-Вінсона); печія язика, який стає воскоподібним, блискучим; атрофія сосочків язика «географічний язик», атрофія слизової оболонки шлунка та кишечника, запор або діарея);
- нервова система (швидка втомлюваність, зниження пам'яті, працездатності, неуважність, головний біль, запаморочення, зниження інтелектуальних можливостей, парестезії);
- серцево-судинна система (тахікардія, діастолічна дисфункція, часті суправентрикулярні і шлуночкові аритмії, особливо у пацієнтів похилого віку);
- дихальна система (атрофічні зміни слизових оболонок верхніх і нижніх дихальних шляхів – фарингіт, трахеїт, бронхіт, порушення нюху – пристає до запаху бензину, ацетону, фарби і т.д.).

Спостерігається ослаблення м'язів (порушення тону сфінктерів). Через порушення синтезу колагену склери потоншуються і крізь них починають просвічуватися судинні сплетіння *chorioidea*, що створює ефект «синяви» склер (симптом Ослера). При дефіциті заліза під час огляду спостерігають специфічну блідість шкіри з алебастровим або зеленкуватим відтінком, що стало основою для назви «хлороз». Порушується терморегуляція (тривалий субфебрилітет). Внаслідок недостатності заліза порушується мієлінізація нервових стовбурів, відзначено зниження електричної активності в півкулях і потиличних частках головного мозку. При зниженні кількості заліза погіршується функція імунної системи, внаслідок чого у пацієнтів часто виникають гострі респіраторні вірусні інфекції, зменшується проліферативна активність лімфоцитів і синтез інтерлейкіну. У дітей відмічається затримка росту та розвитку організму.

Діагностика:

- *Аналіз крові:* низький вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів зменшена в меншій мірі, у зв'язку з чим кольоровий показник < 0,85, знижена концентрація та вміст гемоглобіну в еритроциті.
- *Мазок крові:* гіпохромія, мікроцитоз, анізо-пойкілоцитоз.
- *Показники обміну заліза:*
 - зниження сироваткового заліза (у жінок < 11,5 мкмоль/л, у чоловіків < 13,0 мкмоль/л);
 - підвищена загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові (> 84,6 мкмоль/л);
 - зниження концентрації феритину сироватки (< 15 мкг/л).

Ступінь тяжкості анемії

Вікова група	Норма	Легкий	Середній	Тяжкий
Діти 6–59 місяців	≥110	100–109	70–99	<70
Діти 5–11 років	≥115	110–114	80–109	<80
Діти 12–14 років	≥120	110–119	80–109	<80
Не вагітні жінки	≥120	110–119	80–109	<80

Вікова група	Норма	Легкий	Середній	Тяжкий
(старше 15 років)				
Вагітні жінки	≥ 110 (105)*	100–109 (105)*	70–99	<70
Чоловіки	≥ 130	110–129	80–109	<80
*Для першого та третього триместру нормою слід вважати 110 г/л, для другого –105 г/л				

Гематологічні показники, що свідчать на користь залізодефіцитної анемії: знижена концентрація феритину (норма для дорослих – 15–30 мкг/л; для дітей – 10–12 мкг/л), знижене насичення трансферину, збільшена концентрація протопорфірину еритроцитів, збільшена концентрація трансферину, збільшена концентрація рецепторів трансферину.

Феритин належить до гострореагуючих показників і є методом вибору порівняно з іншими методами обстеження та комбінаціями обстежень. Діагноз залізодефіцитної анемії не вважається підтвердженим, у разі відсутності даних рівня феритину. Високі рівні феритину за наявності запального процесу співвідносяться з підвищеними рівнями гострофазових показників (С-реактивний білок та $\alpha 1$ -кислий глікопротеїн) – у пацієнтів із хронічними інфекціями, запальними процесами та хворобами, що спричиняють ураження тканин та органів, збільшені рівні феритину можуть відмічатися незалежно від рівня заліза.

Цинк-протопорфірин. Цинк-протопорфірин збільшується, коли зменшується доступність заліза, при цьому цинк замість заліза включається в кільця протопорфірину. Це дає уявлення про наявність заліза в тканини. Цинк-протопорфірин сироватка має перевагу в тому, що не залежить від ділюції плазми; рівні збільшуються в третьому триместрі вагітності. Він залежить від запального та інфекційного процесів, хоча меншою мірою, ніж феритин сироватки. Рідко використовується.

Розчинні рецептори трансферину. Чутливий показником забезпечення тканин залізом; цей показник не є реагентом гострої фази. Рецептор трансферину – трансмембранний білок, який транспортує залізо в клітку. Циркулюючі концентрації розчинних рецепторів трансферину пропорційні клітинній експресії мембрано-зв'язаних рецепторів трансферину і, отже, дає точну оцінку дефіциту заліза. Існують невеликі відмінності на ранніх стадіях виснаження запасів заліза, але як тільки дефіцит заліза встановлено, концентрація розчинних рецепторів трансферину зростає прямо пропорційно до загальної концентрації рецептора трансферину. Тим не менш, цей тест дорогий, що обмежує його загальнодоступність. Існує мало даних про його використання під час вагітності.

Гемоглобін ретикулоцитів та ретикулоцити. Дефіцит заліза спричиняє зниження числа ретикулоцитів і концентрації гемоглобіну ретикулоцитів. Використання автоматизованої техніки проточної цитометрії, дозволяє надзвичайно рано вимірювати параметри ретикулоцитів. Це дозволяє зібрати об'єктивну інформацію щодо еритропоетичної активності при анемії. Це тест не широко доступний; немає ніяких даних щодо його застосування під час вагітності.

Залізо кісткового мозку. Пофарбовані зразки кісткового мозку (для визначення заліза) вважається золотим стандартом для оцінки запасів заліза. Однак, цей тест явно занадто інвазивний і не практичний для загала, окрім найскладніших випадків під час вагітності, де основна причина(-и) анемії не можуть бути ідентифіковані за допомогою простих засобів.

Пробне лікування препаратами заліза одночасно виступає діагностичним та лікувальним методом. Якщо пацієнту відомо, що у нього є гемоглобінопатія, то в першу чергу повинен бути визначений феритин; в інших випадках мікроцитарну або нормоцитарну анемію слід вважати спричиненою дефіцитом заліза, до тих пір, поки не доведено іншого. З точки зору економічних і часових витрат оцінка відповіді на препарати заліза є ефективним методом. Зростання гемоглобіну через 2 тижні підтверджує дефіцит заліза.

Після того, як лікар визначився, що причиною анемії є саме дефіцит заліза, він проводить діагностичний пошук імовірної причини анемії. З метою виключення целиакії, як причини залізодефіцитної анемії в першу чергу пацієнт направляється на серологічне обстеження (антитіла до тканинної трансглутамінази чи антитіла до ендомізію; визначення антитіл до ендомізію слід проводити в тому випадку, якщо тестування на антитіла до тканинної трансглутамінази недоступне). У разі позитивного результату діагноз целиакії більш імовірний. При цьому пацієнт направляється на ендоскопічне обстеження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту з метою гістологічного підтвердження діагнозу.

Верхній відділ шлунково-кишкового тракту (стравохід, шлунок та дванадцятипала кишка) оглядається ендоскопом; за потреби проводиться біопсія. Ендоскопічне обстеження верхнього

відділу шлунково-кишкового тракту проводиться всім жінкам з анемією в постменопаузальному періоді та всім чоловікам з анемією, якщо не було виявлено джерела кровотечі, що не пов'язане із шлунково-кишковим трактом.

Огляд нижнього відділу шлунково-кишкового тракту проводиться декількома методами: іригоскопія, ректороманоскопія, колоноскопія. У вагітних перевага надається магнітно-резонансній колонографії порівняно із рентгенологічними методами діагностики; магнітно-резонансної колонографії слід уникати в першому триместрі вагітності.

Для жінок старших 60 років із залізодефіцитною анемією і без меноррагій, для чоловіків старших за 60 років із залізодефіцитною анемією, в першу чергу розглядається обстеження нижнього відділу шлунково-кишкового тракту (перевага надається колоноскопії), незалежно від симптомів з боку шлунково-кишкового тракту.

Загальний аналіз сечі надасть інформацію про наявність гематурії. При наявності гематурії всім пацієнтам з гематурією проводиться урологічне обстеження.

В складних випадках для проведення диференційної діагностики анемії використовується біопсія кісткового мозку (при ЗДАб клітинний, переважає еритроїдний ряд, дозрівання клітин загальмоване на рівні базо- та поліхроматофільних форм).

Консультація гастроентеролога, онколога, проктолога, ЛОРа, для жінок –гінеколога.

Диференційний діагноз ЗДА слід проводити:

- з В12-дефіцитною анемією, основними відмінностями якої є відсутність надмірних крововтрат в анамнезі та сидеропенічного синдрому, порівняно швидкий розвиток клінічної симптоматики, нерідко наявність ознак фунікулярного мієлозу, наявність мегалобластів, високий кольоровий показник, нормальні показники вмісту заліза та залізовв'язуючої здатності сироватки крові;
- з гіпопластичною анемією для якої характерним є нормоцитарний тип кровотворення, наявність факту вживання тривалий час медикаментозних засобів, наявність в анамнезі передуючих індексів (сепсис, туберкульоз, ін.), переважно молодий вік і жіноча стать хворих, ураження не тільки еритроцитарного, а й інших ростків кровотворення;
- з метапластичною анемією, для якої переважаючим є синдром пухлинної інтоксикації, гальмування всіх ростків кровотворення, відсутність гіпохромії еритроцитів, нормальний колірний показник;
- з гемолітичними анеміями, відмінною особливістю яких є циклічний перебіг з важкими гемолітичними кризами, наявністю жовтяниці з непрямою білірубінемією, рецидивуючі поглиблення анемічного стану, знижена осмотична резистентність еритроцитів, позитивна проба Кумбса.

Диференціальна діагностика гіпохромних анемії

Основні ознаки	Залізодефіцитна анемія	Сидероахрестична анемія	Анемія при хронічних захворюваннях	Таласемії
Сироваткове залізо	Знижене	Підвищене	Норма або підвищене	Підвищене
Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки	Підвищена	Знижена	Норма або знижена	Знижена
Вміст феритину у крові	Знижений	Підвищений	Підвищений	Підвищений
Кількість ретикулоцитів	Норма	Норма або підвищена	Норма або підвищена	Підвищена
Мішенеподібність еритроцитів	Може бути	Може бути	Може бути	Часто виражена
Базофільна пунктація еритроцитів	Відсутня	Наявна	Відсутня	Наявна
Кількість сидеробластів та сидероцитів	Знижена	Підвищена	Підвищена	Підвищена
Непрямий білірубін	Норма	Норма	Норма	Часто підвищений
Проба з десфералом	Негативна	Позитивна	Позитивна	Позитивна
Ознаки гіпосидерозу	Наявні	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Ефект від препаратів заліза	Є	Відсутній	Відсутній	Відсутній

Лікування. Лікування включає виявлення і ліквідацію причини ЗДА.

Для забезпечення біологічної доступності заліза істотною передумовою є скорочення споживання інгібіторів абсорбції заліза, та збільшення споживання активаторів абсорбції при кожному прийомі їжі. Харчовий статус може бути істотно покращений шляхом навчання господинь правильним методам приготування їжі, які мінімізують застосування інгібіторів абсорбції заліза. Також важливо рекомендувати мінімальну теплову обробку, в невеликій кількості

води, овочів, багатих на вітамін С, фолати та інші водорозчинні або чутливі до нагрівання вітаміни. Відповідно до означеної стратегії, рекомендовано збільшення споживання пророслого зерна, ферментованих зернових продуктів, зернових продуктів, що підлягають тепловій обробці, м'яса, фруктів та овочів, багатих на вітамін С, а також стимулювати споживання чаю, кави, шоколаду або трав'яних чаїв в інший час, а не одночасно із іншими продуктами. Отже, адекватність, тобто біологічна доступність заліза при споживанні звичайного раціону, може бути покращена за рахунок зміни харчових звичок із наданням переваги споживанню стимуляторів його абсорбції, відмови від інгібіторів, або комбінації обох методів.

Стимулятори абсорбції заліза	Інгібітори абсорбції заліза
• Залізо в формі гему міститься в м'ясі, птиці, рибі та морепродуктах • Аскорбінова кислота (вітамін С) міститься в фруктах, соках, картоплі та деяких інших видах бульби, інших овочах, таких, як листові зелені овочі, капуста, цвітна капуста. • Ферментовані або пророслі зернові продукти	• Висівки, зерно, мука вищого ґатунку, бобові, горіхи та насіння • Чай, кава, какао, трав'яні чаї в цілому, деякі спеції (наприклад, орегано) • Кальцій, особливо в складі молока та молочних продуктів

Компенсація дефіциту залізу при ЗДА не може бути досягнута за допомогою дієти.

З їжею повинно поступати 18 мг/день. Блюда із м'яса, які містять багато залізо: кров'янка, печінка, язик яловичий, курячі та індичатині серця, кролик, курка, індичатина, телятина, свинина, яєчня, ягня, яловичина. Блюда із риби та морепродуктів, які містять багато залізо: восьминіг, кальмари, креветки, мідії, риба. Рослинні продукти – зернові (хліб, рис, гречка), овочі (зелені овочі, капуста, картопля, бобові), фрукти – не багаті залізом (яблуки, гранати).

Лікування проводиться, як правило, за допомогою препаратів заліза для перорального застосування (перевага надається препаратам двовалентного заліза). Найбільш просто і дешево це досягається застосуванням 200 мг заліза сульфату двічі на день. Дієтичні добавки, комплекси полівітамінів та мінералів не застосовуються для лікування залізодефіцитної анемії. Прийом пероральних форм препаратів заліза може супроводжуватися побічними реакціями, переважно з боку шлунково-кишкового тракту. Для того, щоб зменшити ступінь прояву цих побічних реакцій, слід зменшити дозу препарату – наприклад приймати таблетки 2–3 рази на тиждень. Також відмічається менший ступінь прояву побічних реакцій у разі прийому препаратів на ніч або під час їди.

Пацієнтам, яким пероральні форми препаратів заліза протипоказані, або пацієнтам, які мають виражену побічну реакцію на вживання пероральних форм препаратів заліза, призначаються парентеральні препарати заліза.

Для тих, хто не переносить або не відповідає на прийом препаратів заліза, є три доступні парентеральні препарати два з яких можуть бути введені тільки внутрішньовенно [сахароза заліза (Venofer) і карбоксимальтоза заліза (Ferinject)] і один, який може бути введений або внутрішньовенно або внутрішньом'язово у великий сідничний м'яз [залізо (III) гідроксид декстран (Cosmofer)], хоча це може супроводжуватися болем і вимагати декількох ін'єкцій. Головна перевага карбоксимальтози заліза, останнє досягнення у внутрішньовенній терапії, – це скорочена тривалість інфузії, без необхідності введення пробної дози (15 хв), порівняно з 6 год для «Cosmofer» [що складається з пробної дози (15 хв), спостереження (45 хв), інфузії (4 год) та подальшого спостереження (1 год)]. Хоча вартість лікарського засобу вища, але тривалість днів перебування в стаціонарі або днів лікування в закладі, що надає первинну медичну допомогу знижується.

Парентеральні форми препаратів заліза показані при залізодефіцитній анемії, яка не відповідає на лікування пероральними препаратами. Хоча внутрішньом'язове введення препаратів заліза є ефективним, ін'єкції є болісними, асоціюються із стійким забарвленням шкіри в місці ін'єкції і не є безпечнішим за внутрішньовенне введення. Такий спосіб введення не рекомендується, за винятком випадків, коли інші способи неможливо здійснити внаслідок об'єктивних причин, наприклад коли показане парентеральне введення препаратів заліза в умовах неможливості внутрішньовенного введення.

Підстави для розгляду доцільності внутрішньовенного введення препаратів заліза: задокументована непереносимість пероральних препаратів заліза, недотримання пацієнтом рекомендованого режиму прийому пероральних препаратів заліза, недостатня ефективність (всупереч корекції дозування, строків та частоти прийому) лікування пероральними препаратами; другий, третій триместри вагітності, післяпологовий період за наявності причин, зазначених в

попередньому абзаці або для усунення загрози декомпенсації/переливання еритроцитів, наприклад у випадку пізньої діагностики та/або при анемії тяжкого ступеня; порушення абсорбції в кишечнику, наприклад внаслідок запального процесу в кишечнику; постійна втрата заліза з кров'ю, яка перевищує здатність до абсорбції; клінічна потреба в швидкому відновленні запасів заліза (наприклад оптимізація еритроїдної відповіді, попередження фізіологічної декомпенсації); хронічна хвороба нирок, отримання еритропоетинстимулюючих засобів, планове оперативне втручання.

Після 21-го дня лікування препаратами заліза проводиться оцінка загального аналізу крові: оцінюється приріст рівня гемоглобіну, який в нормі складає +1 г/л/добу лікування. Позитивна реакція на медикаментозне лікування інтерпретується при збільшенні рівня гемоглобіну приблизно на 20 г/л від початку лікування. Якщо реакція на лікування позитивна – лікування продовжується; щомісяця проводиться загальний аналіз крові; лікування триває впродовж 3-х (при тяжкому ступені – 6-ти) місяців після нормалізації гемоглобіну. Потім загальний аналіз крові контролюють в 3-х місячний інтервал впродовж 1-го року та ще раз в кінці 2-го року. В тому випадку, коли реакція інтерпретується як недостатньо ефективна, то наполегливо шукають причини недостатньої відповіді на лікування пероральними препаратами заліза; оцінюється ступінь дотримання призначень лікаря пацієнтом (комплаєнс), проводиться діагностичний пошук прихованого джерела кровотечі, оцінюються додаткові ускладнюючі фактори або розглядається варіант невірно виставленого діагнозу. При тяжкому ступені анемії лікування триває впродовж шести місяців. Після того, як закінчився курс лікування залізодефіцитної анемії [3 (6) місяці] з метою поповнення депо заліза в організмі препарати заліза призначаються ще впродовж 3-х місяців.

Аскорбінова кислота (250–500 мг двічі як доповнення до препаратів заліза) може посилити всмоктування заліза, але дані щодо її ефективності в лікуванні ЗДА відсутні.

Трансфузія еритроцитів залишається методом лікування анемії, але не є патогенетично обґрунтованим методом лікування залізодефіцитної анемії, оскільки не поповнює спустошених запасів заліза в організмі. Цей метод є дорогим та потенційно небезпечним (біологічна безпека компонентів крові не є гарантованою), а тому може застосовуватися лише у разі виникнення станів, що **загрожують життю** пацієнта (**за життєвими показаннями!**). Означений метод слід застосовувати виключно у випадках необхідності надання **миттєвої**, цілеспрямованої допомоги пацієнтам із анемією високого ступеня тяжкості, яка загрожує функціонуванню органів-мішеней (наприклад при стенокардії, при серцевій недостатності, при значній гострій кровотечі, яку не вдається зупинити). Для пацієнтів, здорових в іншому плані, трансфузія еритроцитів асоціюється із несприятливими наслідками, в тому числі гіперволемією (спостерігається, приблизно, у 1% пацієнтів), рядом імунологічних та інфекційних зароз.

Трансфузія еритроцитів розглядається при рівні гемоглобіну <70 г/л, або при більших рівнях (<100 г/л) у пацієнтів з тяжкими симптомами, або для тих пацієнтів, хто важко переносить анемію (літні пацієнти, пацієнти з ураженням серцево-судинної і дихальної систем). При досягненні рівня гемоглобіну >70 г/л слід розглядати припинення подальших трансфузій еритроцитів з переходом на препарати заліза. Після проведення трансфузії еритроцитів завжди призначається лікування препаратами заліза для поповнення запасів заліза в організмі. Пацієнтам, які страждають на хронічну анемію без серцево-судинних порушень, переливання еритроцитів не показано, якщо показники гемоглобіну у них не нижче 80–70 г/л (гематокрит 24–21%) і анемія не веде до появи клінічних симптомів ураження органів-мішеней. Пацієнти з нормальною серцево-судинною функцією, як правило, переносять ізovolюметричне зниження концентрації гемоглобіну приблизно до 50 г/л (гематокрит – 15%) без клінічних ознак критичного зниження загального транспорту кисню. При концентрації гемоглобіну нижче 60 г/л відмічається критичне зниження транспорту кисню, що обмежується окремими системами органів, наприклад внутрішніми органами, що не розпізнається достовірно на основі загальних показників транспорту кисню і, отже, не може бути виключено. У разі зниження концентрації гемоглобіну нижче 60 г/л навіть у молодих і здорових пацієнтів можуть бути виявлені зміни електрокардіограми, можуть погіршитися когнітивна функція і пам'ять, такі пацієнти також можуть суб'єктивно відчувати втому і схильні до швидкої втомлюваності. Ці зміни є оборотними і у разі підвищення концентрації гемоглобіну до рівня вище 70 г/л або короточасного вдихання чистого кисню. Виходячи з клінічних спостережень та з урахуванням факторів ризику, показник гематокриту на рівні приблизно 15% (концентрація гемоглобіну 50–45 г/л) приймається як критичне граничне

значення для абсолютного показання до переливання еритроцитів в якості замісної терапії. Необхідно враховувати, що у пацієнтів з гіповолемією показник гематокриту може перебувати в межах норми навіть при зниженій кількості еритроцитів, тому означений показник окремо не може використовуватися як тригер трансфузії.

Фізіологічні тригери трансфузії еритроцитів при підтримуваній нормоволемії і підтвердженій анемії

Кардіо-пульмональні симптоми: тахікардія; гіпотензія; артеріальні гіпотензія нез'ясованої етіології; задишка.
Зміни електрокардіограми, характерні для ішемії: депресія або підйом сегменту ST, що вперше виникло; порушення ритму, що вперше виникло.
Регіонарне порушення скоротливості міокарда за даними електрокардіограми, що вперше виникло
Загальні показники зниження транспорту кисню: підвищення загальної екстракції кисню > 50%; зниження споживання кисню > 10% від початкового значення; зниження насичення киснем змішаної венозної крові < 50%; падіння напруги кисню в змішаній периферичній венозній крові < 32 мм рт.ст.; зниження насичення киснем центральної венозної крові < 60%; лактатний ацидоз (лактат > 2 ммоль/л + ацидоз).

Основні причини недостатньої відповіді на лікування пероральними препаратами заліза. Неадекватний прийом препаратів заліза: пацієнт не приймає рекомендований йому препарат заліза; пацієнт приймає харчові добавки заліза або полівітаміни із недостатнім вмістом заліза.

Недостатня абсорбція заліза: одночасний прийом препаратів, що уповільнюють/зменшують абсорбцію заліза; стан, що супроводжується запальним процесом із супутнім функціональним дефіцитом заліза; патологічні стани слизових оболонок кишечника (наприклад целиакія, хвороби кишечника, що супроводжуються запаленням його оболонок); порушення секреції кислот в шлунку (в тому числі внаслідок прийому препаратів-інгібіторів протонного насосу); наявність обхідних шлунково-кишкових анастомозів; інфікування *Helicobacter pylori*; прийом препаратів з повільним вивільненням (тобто, наявний ризик обмеженої абсорбції заліза у деяких пацієнтів).

Продовження втрати заліза або потреба в збільшенні дози, що абсорбується.

Супутні хвороби, що порушують функціонування кісткового мозку: інфекційні, запальні, онкологічні хвороби або ниркова недостатність; супутній дефіцит вітаміну B12 або фолатів; супутнє ураження кісткового мозку або пригнічення його функцій.

Ускладнення та прогноз. Анемія ускладнює серцеву недостатність та перебіг хронічної хвороби нирок. Впродовж вагітності залізодефіцитна анемія може стати причиною передчасних пологів, народження дитини з низькою масою тіла, материнської смертності, перинатальної смертності, смертності немовлят та дітей раннього віку. До рідкісних ускладнень належать: патологічний потяг до вживання в їжу неїстівних речей, наприклад крейди, койлоніхії, ангулярний стоматит, глосит.

Прогноз залежить від етіології анемії і проведеного лікування. Анемія перед оперативним втручанням (окрім оперативних втручань на серці) збільшує ризик смертності впродовж 30-ти днів після оперативного втручання.

Анемії, що виникають унаслідок порушення синтезу порфіринів, бувають спадковими (еритропоетична порфірія, еритропоетична протопорфірія) та набутими - анемія, зумовлена свинцевою інтоксикацією.

Еритропоетична порфірія успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Зустрічається надзвичайно рідко (описано 200 випадків) і виникає внаслідок повної відсутності активності уропорфіногену III-косинтетази та збільшення продукції в еритроїдних попередниках кісткового мозку уропорфірину та копропорфірину, переважно ізомеру I типу.

Клінічна картина характеризується гіперфоточутливістю шкіри уже з перших днів після народження. Утворюються субендодермальні відкладення порфірину з подальшим виникненням ерозій. Наявність порфірину в дентині зубів зумовлює червоне, коричневе та жовте забарвлення зубів, котрі червоно флюоресціюють при ультрафіолетовому опроміненні. Можливий розвиток гемолітичної анемії зі спленомегалією та порфіриновими конкрементами в жовчному міхурі. Інколи спостерігаються патологічні переломи кісток.

У периферичній крові виявляється нормоцитарна та нормохромна анемія різного ступеня тяжкості, базofilьна пунктація еритроцитів, анізоцитоз, пойкилоцитоз, поліхромазія. У кістковому мозку спостерігається еритроїдна гіперплазія із вираженим дізеритропоезом.

Діагноз встановлюється на підставі підвищення (у 20-60 разів) вмісту порфірину в сечі та калі. Крім того, амніотична рідина у вагітних та сеча у немовлят мають коричнево-рожеве забарвлення за рахунок підвищеної концентрації порфірину.

Лікування обмежене лише попередженням сонячного опромінення та застосуванням кремів із сонцезахисними фільтрами. Спленектомія та трансфузії еритроцитарної маси на короткий час покращують стан хворого.

Еритропоетична протопорфірія — спадкове захворювання, що розвивається за аутосомно-домінантним типом та характеризується зниженням активності ферохелатази. Виявляється в ранньому дитинстві на підставі підвищеної фоточутливості шкіри, особливо обличчя та рук, а також утворення конкрементів у жовчному міхурі.

Діагноз. При лабораторному дослідженні спостерігається збільшення вмісту протопорфіріну в еритроцитах, плазмі та калі, середнього ступеня тяжкості анемія, гіпохромія та мікроцитоз еритроцитів.

Лікування обмежується запобіганням впливу ультрафіолетового опромінення, вживанням β-каротину. Трансфузії еритроцитарної маси необхідні для супресії еритропоезу. Зменшує вміст протопорфіріну застосування холестираміну по 4,0 г 3 рази на добу.

Анемія, зумовлена свинцевою інтоксикацією. Отруєння свинцем може виникати в осіб, що працюють на підприємствах, де виробничий процес пов'язаний із використанням свинцю, а також у побуті, при користуванні неякісним посудом, та у маленьких дітей - від іграшок, у яких застосовано фарби з домішками свинцю.

Патогенез. Потрапляючи в організм, до 95% свинцю накопичується в кістках у вигляді трьохосновного фосфату. Свинцева інтоксикація розвивається внаслідок того, що свинець блокує тіолові групи різних ферментів, у тому числі й тих, що беруть участь у синтезі порфіринів.

Клінічна картина захворювання полісимптомна, оскільки вражаються всі органи та системи. Ураження нервової системи супроводжується астеновегетативним синдромом. У складніших ситуаціях може розвиватися енцефалопатія. Тривалі контакти зі свинцем можуть супроводжуватися поліневритами. Ураження травного тракту може проявлятися диспептичним синдромом. Характерною є «свинцева кайма» на шийці зубів, що утворюється сульфідом свинцю. Тяжким ускладненням свинцевого отруєння є свинцева коліка, котра триває від декількох годин до кількох днів. При рентгенологічному обстеженні виявляються спастико-атонічні зміни у товстій кишці. Клінічну картину свинцевого отруєння може доповнювати токсичний гепатит із мінімальною симптоматикою. Лише присутність жовтяниці із підвищенням вмісту непрямого білірубіну в сироватці крові може бути основною клінічною ознакою свинцевого ураження печінки.

Свинцева інтоксикація серцево-судинної системи призводить до токсичного міокардиту або спастико-атонічних змін у периферичних судинах, що згодом може спричиняти виникнення артеріальної гіпертензії, раннього склерозу та склерозу судин нижніх кінцівок.

Свинцеве ураження кровотворної системи спричиняє повільне розвинення гіпохромної анемії, котра набуває тяжких ступенів лише при сильному отруєнні. Підвищується кількість ретикулоцитів. Рівень лейкоцитів і ШЗЕ - в межах норми. Еритроцити набувають мішенеподібної форми з базофільною пунктацією.

У кістковому мозку виявляється підвищений вміст еритрокаріоцитів, у яких забарвлення залізом ідентифікує велику кількість гранул, що оточують ядро. Концентрація заліза в сироватці крові, а також загальна та насичена залізов'язуюча здатність сироватки крові при отруєнні свинцем підвищені.

Для діагностики свинцевого отруєння важливим є виявлення високого рівня вмісту свинця у крові - 0,5-0,6 мг/л (нормальне значення 0,05-0,3 мг/л) та сечі - більш ніж 0,05 мг/л. Характерним є підвищення концентрації у сечі <5-амінолевулінової кислоти, яка іноді в десятки разів перевищує норму (0,5-1,5 мг/г), - до 40-100 мг/г креатиніну.

Лікування включає детоксикацію з допомогою комплексанів (речовин, що зв'язують свинець та виводять його з організму). Зокрема застосовують тетацин-кальцій (натрій-кальцієва сіль етіленді-амінтетраоцтової кислоти). Вводять внутрішньовенно крапельно по 25 мг/кг на 500 мл 5%-го розчину глюкози. 3-5 триденних курси з перервою у 3 дні із контролем вмісту свинця та δ-амінолевулінової кислоти у сечі. Достатньо ефективний і інший комплексан — пентацин.

Профілактикою є попередження потрапляння свинцю до організму через дотримання заходів техніки безпеки на підприємствах та норм гігієни в побуті.

Мегалобластна анемія зумовлена дефіцитом вітаміну В₁₂. При дефіциті цього вітаміну порушується синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти та мітотичні процеси в клітинах організму, особливо в клітинах кісткового мозку.

Причини дефіциту вітаміну В₁₂: 1) порушення всмоктування вітаміну В₁₂: хвороба Аддісон-Бірмера (автоімунне захворювання, зумовлене наявністю антитіл проти внутрішнього фактора або обволікаючих клітин дна шлунка); стан після резекції шлунка; хвороби тонкого кишківника; хронічний панкреатит; 2) недостатнє надходження з їжею: вегетаріанство; недостатня кількість м'ясних продуктів в раціоні; 3) недостатнє використання, прийом деяких медикаментів: неоміцин, колхіцин; дефіцит ензимів, що беруть участь в процесах обміну, залежних від вітаміну В₁₂; 4) збільшена потреба або використання: паразитарні хвороби; мієлопроліферативні хвороби; множинна мієлома; 5) вроджені селективні дефекти всмоктування вітаміну В₁₂.

Найчастішою формою мегалобластної анемії, зумовленої дефіцитом вітаміну В₁₂, є хвороба Аддісон - Бірмера (50 % всіх випадків дефіциту вітаміну В₁₂).

Патогенез. У клітинах із вітаміну В₁₂ утворюються дві його коферментні форми: метилкобаламін і 5 - дезоксиаденозилкобаламін. Метилкобаламін бере участь у забезпеченні нормального, еритробластичного кровотворення. Тетрагідрофолієва кислота, яка утворюється за участю метилкобаламіну, необхідна для синтезу 5, 10 - метилтетрагідрофолієвої кислоти (коферментна форма фолієвої кислоти), що бере участь в утворенні тимідинфосфату. Останній включається в ДНК еритрокаріоцитів і інших клітин, які інтенсивно діляться (шкіра, слизові оболонки). Недолік тимідинфосфату з порушенням включення в ДНК уридину і оротової кислоти призводить до порушення синтезу і структури ДНК, внаслідок чого порушуються процеси ділення і дозрівання еритроцитів. Вони збільшуються за розмірами (мегалобласти і мегалоцити), у зв'язку з чим подібні на еритрокаріоцити і мегалоцити у ембріона. Але ця подібність лише зовнішня. Еритроцити ембріона повноцінно забезпечують кисневотранспортну функцію. Еритроцити, які утворились в умовах дефіциту вітаміну В₁₂, є результатом патологічного мегалобластичного еритропоезу. Їм властива низька мітотична активність і низька резистентність, коротка тривалість життя. Більша частина їх (до 50 %, в нормі близько 20 %) руйнуються в кістковому мозку. У зв'язку з цим суттєво зменшується кількість еритроцитів в периферичній крові. Одночасно із порушенням утворення еритроцитів порушуються гранулоцитопоез і тромбоцитопоез. З'являються клітини гігантських розмірів. До того ж збільшується фагоцитоз нейтрофілів кістковомозковими нейтрофілами. В окремих випадках до останніх утворюються аутоантитіла, які посилюють нейтропенію у хворих на В₁₂-дефіцитну анемію.

Дефіцит вітаміну В₁₂, а в подальшому метилкобаламіну, призводить до порушення дозрівання епітеліальних клітин травного тракту (вони також швидко діляться), що сприяє розвитку атрофії слизової оболонки шлунка та тонкої кишки з відповідною симптоматикою.

Другий кофермент вітаміну В₁₂ – 5-дезоксиаденозилкобаламін бере участь в обміні жирних кислот шляхом каталізації утворення бурштинової кислоти із метилмалонової. Внаслідок дефіциту вітаміну В₁₂ утворюється надлишок метилмалонової кислоти, яка є токсичною для нервових клітин. Це призводить до порушення утворення мієліну в нейронах головного і спинного мозку (особливо задніх і бічних його стовпів) з подальшим розладом у нервовій системі.

Клініка. Хвороба розвивається поступово. Для В₁₂-дефіцитної анемії характерна триада синдромів: **анемічний синдром:** загальна слабкість, задишка при фізичному навантаженні, блідість шкіри з характерним лимонним відтінком, іктеричність склер, збільшення розмірів селезінки; **ураження органів травного тракту:** диспепсичні явища - зниження апетиту, втрата смакових відчуттів, пощипування язика, біль в епігастрії, рідше – нудота, метеоризм, закреп, діарея; синдром Меллера-Хантера (вторинний глосит - язик у першій фазі яскраво-червоний, болючий, пізніше – гладкий, глянцекий з атрофією сосочків); відраза до м'яса, атрофія слизової шлунка; **неврологічний синдром:** фунікулярний мієлоз бокових або задніх стовпів спинного мозку (наслідок демієлінізації) – порушення чутливості, парестезії, затруднення при ходьбі, спастичний спінальний параліч (бокові стовпи), псевдотабес (задні стовпи), може бути втрата пам'яті, депресія.

Діагностика: 1) загальний аналіз крові: анемія гіперхромна. Кількість еритроцитів зменшена більше від рівня гемоглобіну, внаслідок чого кольоровий показник > 1,0, підвищений вміст та концентрація гемоглобіну в еритроциті. У більшості хворих знижена кількість лейкоцитів та тромбоцитів. В мазку крові виявляється макроцитоз – великі гіперхромні еритроцити, анізопойкілоцитоз еритроцитів (оваловидні, сльозовидні еритроцити), базофільна зернистість в

еритроцитах, еритроцити, що вміщують кільця Кебота та тільця Жоллі, анізоцитоз тромбоцитів, гіперсегментація ядер нейтрофілів, деколи поодинокі еритрокаріоцити, мегалобласти, знижена кількість ретикулоцитів; 2) кістковий мозок: гіперплазія червоного паростка – мегалобластний тип кровотворення, промegalобласти, мегалобласти, асинхронне дозрівання ядра (цитоплазма оксифільна, ядро незріле). Мітози. В еритроцитах кільця Кебота, тільця Жоллі. Зміни в гранулоцитарному ряді – гігантські метамієлоцити та паличкоядерні.

Додаткові обстеження: 1) рівень білірубіну – виявляється непряма білірубінемія; 2) рівень лактатдегідрогенази – високий; 3) фіброгастроскопія (з біопсією) – атрофія слизової шлунка; 4) на 6-7-й день від початку лікування визначають число ретикулоцитів - "ретикулоцитарний криз" (значне зростання числа ретикулоцитів слугує підтвердженням правильності діагнозу та ефективності терапії).

Диференціальну діагностику слід проводити з фолієводициною анемією, гемолітичною анемією, гіпо-апластичною анемією, хворобою Маркіафави-Мікелі, еритролейкемією.

Дефіцит фолієвої кислоти спостерігається не так часто і лише за певних обставин (недостатнє надходження у недоношених дітей, одноманітне вигодовування порошковим чи козином молоком, порушення всмоктування при проносах, кишкових інфекціях, внаслідок резекції тонкої кишки, при синдромі сліпої петлі, алкоголізмі, вживання ліків, які є аналогами чи антагоністами фолієвої кислоти: дифеніл, гексамідин, фенобарбітал, аміноптерін, метотрексат, цитозар, підвищення потреби в період росту, вагітності при хронічних гемолітичних анеміях), частіше в молодому віці, не супроводжується атрофією слизової оболонки шлунка та фунікулярним мієлозом. Зміни периферичної крові і кісткового мозку при обох типах анемії дуже схожі. Діагностичне значення має визначення рівня фолієвої кислоти, який при фолієводефіцитній анемії знижується спочатку в сироватці крові (норма 5-6 мг/мл), а потім і в еритроцитах (норма 160-640 мг/мл). Касс (1976 р.) запропонував використовувати фарбування кісткового мозку алізарином червоним. При цьому зафарбовуються мегалобласти, що утворюються при дефіциті вітаміну В12, а не фолієвої кислоти. Це є важливим диференційнодіагностичним тестом.

Субіктеричність шкіри та слизових оболонок, підтверджені лабораторними ознаками гемолітичної жовтяниці, спонукають проводити диференційний діагноз із гемолітичними анеміями. Наявність неврологічного та диспепсичного синдромів, гіперхромність анемії, мегалоцитоз, а основне відсутність ретикулоцитозу, специфіка мієлограми дозволяють підтвердити анемію.

Для хвороби Маркіафави-Мікелі характерні внутрішньосудинний гемоліз із гемосидеринурією, анемія має нормохромний чи гіпохромний характер. Позитивні сахарозний і кислотний тести.

Панцитопенія в аналізі крові спонукає до проведення диференційної діагностики з гіпо- та апластичними анеміями. Незважаючи на панцитопенію в гемограмі, при В12-дефіцитній анемії, на відміну від гіпо-, апластичних анемії, ніколи не спостерігається геморагічний та виразково-некротичний синдром. Нормальна клітинність мієлограми дозволяє остаточно відокремити В12-дефіцитну анемію від гіпо-, апластичних анемії.

Певні труднощі виникають при диференційній діагностиці з гострою еритромієлолейкемією, оскільки бластні клітини нагадують мегалобласти. В клінічній картині можуть визначатися притаманні лейкемії симптоми: пропасниця, осалгія, геморагічний синдром. Діагноз еритромієлолейкемії ставиться на підставі гіперплазії кісткового мозку та надлишку бластів у мієлограмі, відсутності ознак дозрівання і відсутності ефекту від лікування вітаміном В12 (відсутність ретикулоцитарної кризи).

Лікування: ціанокобаламін у дозі 500 мкг. Вводять внутрішньом'язево щоденно протягом 2 тижнів, потім – один раз на тиждень до нормалізації показників червоної крові. Диспансерне спостереження у гематолога – ціанокобаламін у дозі 500 мкг вводять внутрішньом'язево один раз на місяць протягом усього життя. Хворі з вираженим неврологічним синдромом протягом першого півроку одержують дозу ціанокобаламіну на 50 % вищу. Трансфузії концентрату еритроцитів застосовують лише у вкрай тяжких випадках при наявності серцево-судинної недостатності, зумовленої гіпоксією.

Критерії результату лікування: відсутність анемії, ступінь нормалізації показників червоної крові (концентрації Нb, кількості еритроцитів, відсотка ретикулоцитів), тривалість періоду непрацездатності, оцінка пацієнтом якості життя.

Після виписки із стаціонару хворий повинен знаходитися під диспансерним наглядом у терапевта та консультуватися гематологом до 2 років.

Фолієво-дефіцитна анемія (ФДА) – хвороба, зумовлена розвитком дефіциту в організмі фолієвої кислоти.

Причини виникнення ФДА: недостатність поступлення фолієвої кислоти з їжею, порушення всмоктування фолієвої кислоти у тонкому кишківнику, кишкові інфекції, резекція тонкого кишківника, цироз печінки, алкоголізм, підвищеної потреби організму, прийом деяких медикаментів (антагоністи пуринів, сульфаніламідів, барбітурати, протиепілептичні препарати).

Патогенез. Фолієва кислота добре всмоктується переважно у верхньому відділі тонкої кишки. Механізм перетворення фолатів (поліглутаматів) в організмі можна схематично відобразити так: фолати страв (поліглутамати) → моноглутамат (у кишечнику під дією ферменту γ -глутамілкарбопептидази, що міститься в слині, кишковому секреті та слизовій тонкої кишки) → 5-метил-тетрагідрофолат (під дією ферменту дегідрофолатредуктази) → в крові поєднується із білками (α_2 -макроглобуліном, альбуміном, трансфериним, специфічним білком-переносником фолатів) → в печінку та клітини кісткового мозку, які швидко діляться (перехід через мембрану та накопичення в клітині відбувається з участю вітаміну B_{12}) → тетрагідрофолієва кислота.

Саме остання є метаболічно активною (коферментною) формою фолієвої кислоти і трансформується в поліглутаміновий тетрафоліат. Вона необхідна для регуляції утворення тимідинмонофосфату із уридинфосфату (разом із вітаміном B_{12}), синтезу пуринів та піримідинів, тобто синтезу не тільки ДНК, а й РНК. Бере участь в утворенні глютамінової кислоти із гістидину. Проміжним продуктом цієї реакції є утворення формімінглутамінової кислоти.

Дефіцит фолієвої кислоти призводить до таких самих морфологічних змін, як і дефіцит вітаміну B_{12} , тобто мегалобластичного типу кровотворення.

Клініка. Анемічний синдром – аналогічно як при дефіциті вітаміну B_{12} , ураження органів травного тракту виражено меншою мірою (відсутній атрофічний гастрит). Неврологічного синдрому немає.

Діагностика: загальний аналіз периферичної крові та зміни у кістковому мозку – аналогічно як при дефіциті вітаміну B_{12} . Стернальну пункцію необхідно провести перед призначенням фолієвої кислоти.

Додаткові обстеження: 1) рівень білірубіну – виявляється непряма білірубінемія; 2) рівень лактатдегідрогенази – високий; 3) вміст фолієвої кислоти – знижений; 4) на 7-10 день від початку лікування фолієвою кислотою визначають число ретикулоцитів – “ретикулоцитарна криза” (значне зростання числа ретикулоцитів свідчить про підтвердження правильності діагнозу та ефективності терапії). Використовують фарбування кісткового мозку алізариним червоним, при цьому зафарбовуються мегалобласти, що утворюються при дефіциті вітаміну B_{12} , а не фолієвої кислоти.

Лікування: Усунути причину, що зумовила дефіцит фолієвої кислоти (якщо це можливо). Призначити фолієву кислоту у дозі 5 мг тричі на день per os протягом 4-5 тижнів (якщо причина дефіциту фолієвої кислоти не є постійною), якщо причина дефіциту фолієвої кислоти є постійною, вказані курси лікування слід повторювати кожні 3-4 місяці.

Після виписки із стаціонару хворий повинен перебувати під диспансерним наглядом терапевта та консультуватися у гематолога протягом 2-х років.

Апластична анемія (АА) характеризується недостатністю кровотворення – гіпоклітинним кістковим мозком і панцитопенією у периферичній крові. Розрізняють вроджену та набуту форми АА.

Етіологія набутої АА у більшості хворих невідома, таку форму характеризують як первинну або ідіопатичну АА. У 30-40 % хворих на АА недостатність кровотворення можна пов'язати з пошкоджуючою дією різноманітних зовнішніх факторів. До останніх належать різні хімічні та фізичні агенти: *лікарські препарати* (нестероїдні протизапальні та анальгетики-амідопірин, індометацин, бутадіон, анальгін; антибіотики – левоміцетин, метицилін, стрептоміцин; антитиреоїдні – мерказоліл, пропілтіоурацил; цитостатики- 6-меркаптопурин, циклофосамід, 5-фторурацил, цитозин-арабінозид, вінкристин, вінбластин, мелфалан, протипухлинні антибіотики – рубоміцин; антидіабетичні – хлорпропамід, тол бутамід; гіпотензивні – каптоприл, еналаприл, допегіт; антиаритмічні – хінідин, токаїнід; препарати золота, сульфаніламідні препарати, антисудомні гідантоїни); *хімічні речовини* (бензол та його похідні, неорганічні сполуки миш'яку, важкі метали - ртуть, вісмут, етилований бензин, хлорорганічні

сполуки, інсектициди, пестициди); *фізичні фактори* (іонізуюча радіація і рентгенівське опромінення); *інфекційні агенти* (віруси – інфекційного мононуклеозу, вірус гепатиту В і С гепатиту, грипу, Епштейна-Барра, ВІЛ-інфекція, цитомегаловіруси, герпесу, епідемічного паротиту, парвовірус В19), мікобактерії туберкульозу, гриби (аспергіли); *імунні захворювання* (хвороба "трансплантат проти господаря", еозинофільний фасциїт, тимома та карцинома тимуса).

Патогенез. В основі апластичної анемії лежить патологія поліпотентної гемопоетичної стовбурової клітини, недостатність якої призводить до порушення процесів проліферації та диференціації усіх ростків кісткового мозку.

В одних випадках патології стовбурової клітини має значення гіперактивність кісткомозкових Т-лімфоцитів-супресорів, в інших - велику роль відіграють антитіла, які гальмують активність стовбурової кровотворної клітини і колонієутворювальних клітин; не виключена роль і дефіциту колонієстимулювальних факторів.

Існує думка, що, крім дефекту стовбурової гемопоетичної клітини, в патогенезі апластичної анемії має значення порушення строми, що являє собою мікрооточення стовбурових клітин і індукує їх проліферацію та диференціацію. Основними клітинними компонентами мікрооточення стовбурової клітини є остеобласти, фібробласти, ендостальні, адвентиціальні, ендотеліальні та жирові клітини. Для нормального розвитку гемопоетичних клітин необхідні гемопоетичні фактори росту (ГФР) чи колонієстимулювальні фактори росту (КСФ), які представлені глікопротеїновими гормонами (на даний час їх близько двадцяти). Під впливом ГФР та КСФ відбуваються проліферація та диференціація гемопоетичних клітин. КСФ продукується переважно стромальними клітинами кісткового мозку, а також Т-лімфоцитами та моноцитами в двох етапному режимі. Базисну секрецію КСФ (інтерлейкін-6, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор – ГМ-КСФ, фактор стовбурових клітин-ФСК, Flt-3L-ліганд) забезпечують клітини строми безперервно для постійної підтримки нормальної кількості клітин. У відповідь на інфекцію під дією продуктів життєдіяльності вірусів і бактерій секреція КСФ зростає в багато разів. Спочатку відбувається активація моноцитів, які виділяють цілий ряд цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α , гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, макрофагальний колонієстимулювальний фактор). Під впливом ІЛ-1, ФНП- α відбувається стимуляція фібробластів і інших клітин строми ("мікрооточення" стовбурових клітин), які запускають продукцію ІЛ-6 та ГМ-КСФ, під впливом якого збільшується кількість циркулюючих нейтрофілів, моноцитів, плазматичних клітин.

Продукція дозрілих клітин кожної гемопоетичної лінії регулюється певним набором гемопоетичних факторів росту.

При апластичній анемії виявлені різні порушення метаболізму кровотворних клітин та перш за все обміну нуклеопротейдів, внаслідок чого кровотворні клітини не можуть засвоювати різні гемопоетичні речовини, необхідні у процесах їх диференціації та проліферації (ціанокобаламін, залізо, гемопоетини), рівень яких у сироватці крові хворих на апластичну анемію підвищений. Спостерігається також відкладення залізовмісного пігменту в різних органах та тканинах (печінці, селезінці, кістковому мозку, шкірі та ін.). Причинами гемосидерозу є порушення гемоглобіноутворення, пригнічення еритропоезу та посилене руйнування якісно неповноцінних еритроцитів, можливо також більш інтенсивне надходження заліза у клітинні елементи органів та тканин через порушення в них метаболічних процесів. Певний вплив мають також часті гемотрансфузії.

У патогенезі захворювання мають значення ендокринні та імунні механізми, а також генетичні порушення, що надають умови для розвитку аплазії кровотворення під впливом різних причин. Є відомості про участь селезінки у розвитку апластичної анемії, яка при цій патології пригнічує кровотворення.

Фактори, що спричиняють пошкодження кісткового мозку можуть впливати токсично на гемопоетичні клітини чи клітини строми безпосередньо або через імунологічні механізми.

Класифікація АА. Виділяють три ступені тяжкості АА:

- **тяжка форма** – кількість гранулоцитів $\leq 0,5$ Г/л, кількість тромбоцитів $\leq 20,0$ Г/л, число ретикулоцитів $\leq 1\%$, клітинність кісткового мозку $< 30\%$; деякі автори виділяють **дуже тяжку форму**, коли кількість гранулоцитів $< 0,2$ Г/л;
- **форма середньої тяжкості** – відсутні 1 або 2 критерії тяжкої форми;
- **легка форма** – характеризується гіпоплазією кісткового мозку.

Клініка. Захворювання розвивається поволі і характеризується симптоматикою, притаманною для анемії, тромбоцитопенії та гранулоцитопенії. Анемічний синдром проявляється загальною слабкістю, блідістю шкіри та видимих слизових, задишкою, серцебиттям, загальною слабкістю, запамороченням, мерехтінням «мушок» перед очима. Геморагічні прояви мікроциркуляторного типу – невеликі синці, дрібноточкові петехії, кровотечі зі слизових оболонок (носові кровотечі та кровотечі з ясен, шлунково-кишкові, ниркові та ін. кровотечі, у жінок – рясні, тривалі менструації). Інфекційно-запальний синдром виникає в результаті нейтропенії, проявляється частими ангінами, бронхітами, пневмоніями. При огляді пацієнта не виявляють лімфаденопатії, осалгії, гепато- чи спленомегалії.

Діагностика: 1) загальний аналіз крові: анемія нормохромного типу, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, зниження числа ретикулоцитів, підвищена ШОЕ; 2) стернальна пункція: клітинність кісткового мозку знижена (< 30 %), поряд з поодинокими гемопоетичними клітинами виявляються плазматичні клітини, лімфоцити, фібробласти. Клітини еритроцитарного паростка можуть проявляти характеристики дизеритропоезу; 3) трепанобіопсія: переважає жировий кістковий мозок над нормальними кровотворними клітинами, зустрічаються плазматичні клітини, лімфоцити, число мегакаріоцитів значно знижене або вони зовсім відсутні. У тяжких випадках може спостерігатися повна відсутність кровотворних клітин; 4) підвищений вміст сироваткового заліза; 5) цитогенетичне дослідження (наявність хромосомних аберацій виключає АА).

Диференціальна діагностика. Вияснення причини аплазії: первинна (ідіопатична) аплазія чи вторинна (в результаті дії токсичного фактора). Диференціальна діагностика з іншими хворобами, перебіг яких супроводжується панцитопенією (мієлодиспластичний синдром, пароксизмальна нічна гемоглобінурія). Основним дослідженням для диференціальної діагностики АА з іншими хворобами, що супроводжуються панцитопенією є оцінка кісткового мозку – стернальний пунктат, трепанат. При підозрі на пароксизмальну нічну гемоглобінурію проводять тест гема. Диференціюють з В12 (фолієво) - дефіцитними анеміями (для яких характерна гіперхромна анемія з макроцитозом, гіперсигментація нейтрофілів в периферичній крові та мієлограмі, наявність мегалобластів з гіперплазією кісткового мозку в мієлограмі – ознаки, які відрізняють макроцитарну анемію від апластичної анемії); гострим лейкозом (наявність гіперпластичного синдрому, нейрорлейкемії, бластів і лейкомічного провалу в периферичній крові і мієлограмі, що не характерно для апластичної анемії); хворобою Маркіафаві-Мікелі (виділення інтенсивно темної або чорної сечі переважно в нічний час, гемосидеринурія, гемоглобінурія, периферичні тромбози, високий рівень вільного гемоглобіну в плазмі, ретикулоцитоз в крові, у кістковомозковому пунктаті виявляються подразнення червоного ростка при нормальному або помірному зниженні кількості мієлокаріоцитів, позитивні проби Хема та сахарозна – ознаки, не характерні для апластичної анемії).

Лікування. Показання до стаціонарного лікування:

1. Тяжкий загальний стан хворого, що вимагає трансфузії концентрату еритроцитів та тромбоцитів.

2. Проведення курсу лікування «антитимоцитарний глобулін (АТГ) + циклоспорин» або тільки АТГ, а також інших курсів імуносупресивної терапії – високі дози метилпреднізолону, циклофосфаміду.

3. Лікування циклоспорином починають у стаціонарних умовах продовжують амбулаторно під контролем гематолога.

4. Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин (ТСКК) (лікування проводиться тільки в спеціалізованих трансплантаційних центрах).

Лікувальна тактика у хворих на АА залежить від ступеня тяжкості хвороби та віку хворого. У хворих, молодших 20 років, з тяжкою та середньої тяжкості формою хвороби, які мають родинного донора, сумісного за системою HLA, оптимальною є ТСКК. У хворих, що не мають родинного донора та осіб старших – імуносупресивна терапія.

Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин проводиться після інтенсивного режиму передтрансплантаційної підтримки та з наступною післятрансплантаційною тривалою імуносупресивною терапією. Цей метод дозволяє добитися 5-ти річного виживання у 72 % хворих на АА.

Імуносупресивна терапія показана хворим на тяжку та середньої тяжкості форму АА у віці більше 40 років, а також хворим молодшого віку, котрі не мають родинного донора, сумісного за

системою HLA. Рішення відносно ТСГК чи імуносупресивної терапії у хворих віком 20-40 років приймається індивідуально, залежно від умов і можливостей. Терапією вибору є сумісне або послідовне призначення декількох імуносупресантів. Найбільш ефективними є антилімфоцитарний/антитимоцитарний глобулін (АЛГ/АТГ). АЛГ/АТГ – поліклональний імуноглобулін G, отриманий зі сироватки коня, містить антитіла до Т-лімфоцитарних мембранних антигенів, В-лімфоцитів, NK-клітин, моноцитів. Окрім того, АЛГ/АТГ посилює та корелює викид ростових факторів, цитокінів, інтерлейкінів, стимулює клітини-попередники гемопоезу, індукцію апоптозу, активованих ІЛ-2 лімфоцитів. Загальна максимальна доза – 300 мг/кг маси. Можна використовувати великі дози 40 мг/кг/добу або середні дози 15-20 мг/кг/добу протягом короткого часу. Найбільш раціональний курс АЛГ/АТГ – 15-20 мг/кг/добу внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів. Частота позитивної відповіді при монотерапії АЛГ/АТГ від 30 до 70 % хворих. Кращі результати лікування у хворих молодших 40 років і у хворих з коротким часом хвороби (< 4 міс.).

При проведенні лікування АЛГ/АТГ можливі токсичні ускладнення: гарячка, озноб, шкірні висипання, бронхоспазм, набряк Квінке, гіпотонія, сироваткова хвороба, біль голови, гіпертонія, шлункові розлади, артралгії, епілептичні судоми, імунна тромбоцитопенія та гемолітична анемія. Зменшення проявів токсичності препарату корегується кортикостероїдними гормонами, антигістамінними препаратами. З метою попередження цих ускладнень рекомендується перед введенням АЛГ/АТГ провести внутрішньошкірні тести.

Наступним імунодепресантом, який широко застосовується в лікуванні АА є циклоспорин А. На початку лікування циклоспорин призначають в дозі 10-15 мг/кг/добу, а пізніше переходять на дозу 5 мг/кг/добу протягом багатьох місяців (до 12 місяців і більше). Ефект настає тільки через 3-6 місяців від початку лікування. На монотерапію циклоспорином відповідає приблизно 50 % хворих на АА. Під час лікування циклоспорином можливі ускладнення: підвищення артеріального тиску, гіперплазія ясен, гінекомастія, порушення функції нирок і печінки, неврологічна симптоматика. Всі ці ускладнення проходять після короткотривалої відміни препарату та зниження його дози.

Найкращі результати отримані при застосуванні “золотого стандарту”.

Схема: для першого курсу застосовують кінський АТГ у добовій дозі 15 мг/кг/добу протягом 5 днів. Препарат вводять у тривалій (12-18 год.) внутрішньовенній інфузії через центральний катетер. Перед лікувальною дозою рекомендується пробна інфузія АТГ – 1 мг у 100 мл фізіологічного розчину доведено протягом години.

У випадку алергічної реакції лікування проводити не можна. З метою попередження алергічних реакцій перед лікувальною дозою АТГ вводять гідрокортизон. На 5-й день введення АТГ починають курс преднізолону: 1 мг/кг/добу протягом 9 днів. У наступні 5 днів дозу поступово знижують до повної відміни. Преднізолон вводиться з метою попередження постсироваткової хвороби, яка може виникнути на 7-14 день від початку введення АТГ (у випадку виникнення постсироваткової хвороби вводять гідрокортизон у дозі 100 мг доведено кожні 6 годин). В останній день прийому преднізолону починають лікування циклоспорином А (ЦСА) в дозі 5 мг/кг/добу протягом багатьох місяців. Під час лікування необхідний контроль, щоб утримувати рівень циклоспорину А в крові між 150 і 250 мкг/л. У переважній більшості випадків відповідь на введення препарату настає через 3-6 місяців. Якщо лікування виявилось ефективним і показники крові стабільні щонайменше 6 місяців можна вирішувати питання щодо повільного зниження дози циклоспорину А під постійним контролем аналізів крові.

При неефективності першого курсу лікування через 3-6 місяців після його закінчення доцільно провести другий курс. Для другого курсу краще використовувати кролячий АТГ (профілактика алергічної реакції).

Ефективність імуносупресивної терапії залежить від віку та коливається в межах 52-90 % хворих. Найкращий ефект спостерігається у пацієнтів молодого віку, однак після успішного лікування у частини хворих може наступати рецидив хвороби. При тривалому прийомі циклоспорину А та повільному зниженні дози відсоток рецидивів знижується до 10 %. Імуносупресивна терапія не забезпечує повного вилікування, її недоліком є розвиток пізніх клональних ускладнень. У 5-10 % хворих на АА, які отримували імуносупресивну терапію, розвивається мієлодиспластичний синдром або гостра мієлоїдна лейкемія та у 10-15 % хворих – пароксизмальна нічна гемоглобінурія. Слід зазначити, що застосування стероїдних гормонів у

стандартних дозах з метою імуносупресії при АА неефективне. Тому для імуносупресії використовують високі дози метилпреднізолону.

Метилпреднізолон – 20 мг/кг/добу протягом 4-5 днів з поступовим зниженням дози. Ремісія може наступити у 40 % хворих, але така терапія супроводжується значними ускладненнями (метаболічні, психічні розлади, часті інфекції, некроз головки стегнової кістки).

З метою імуносупресії використовують також циклофосфамід у високих дозах: 45 мг/кг/добу – 4 дні, однак після високих доз циклофосфаміду настає тривала глибока панцитопенія з усіма наслідками (інфекції, грибові ускладнення, рання смертність).

Рандомізовані дослідження показали кращі результати при застосуванні “золотого стандарту”. Застосування високих доз циклофосфаміду може бути рекомендоване як терапія другої лінії при неефективності АТГ та циклоспорину А.

Важливе значення в лікуванні АА має терапія супроводу. З метою профілактики бактеріальних і грибкових інфекцій хворі в період нейтропенії повинні бути ізольовані в палатах-боксах, проводити регулярний догляд за ротовою порожниною, включаючи полоскання з антисептиками. З метою профілактики септичних ускладнень призначають антибіотики широкого спектру дії, комбінацію з двох антибіотиків таких як неоміцин і колістин, або цiproфлоксацин, можливе застосування фосфоміцину. Профілактику грибкових інфекцій проводять оральним амфотерицином, флуконазолом. Профілактика вірусної інфекції ацикловіром проводиться хворим після ТСКГ і хворим, які отримували АЛГ/АТГ. Обов'язкове проведення такої профілактики хворим з рівнем нейтрофілів $< 0,2$ Г/л.

За наявності гарячки у хворих з нейтропенією використовують синергічні комбінації антибіотиків (аміноглікозид + β -лактамний пеніцилін) або комбінований антибактеріальний препарат широкого спектру дії цефоперазон/сульбактам, що поєднує потужність цефалоспоринової 3-го покоління з інгібітором β -лактамаз. Одночасно призначають вориконазол, флуконазол або амфотерицин (довенно). При гострих системних інфекціях рекомендується короткий курс Г-КСФ у дозі 5 мг/кг/добу. Рісткові фактори не слід застосовувати як лікування першої лінії, вони є ефективними при включенні в програму імуносупресивної терапії. Рекомбінантний еритропоєтин як монотерапія у хворих на АА неефективний, тим більше, що рівень еритропоєтину у хворих на АА підвищений.

При низьких показниках червоної крові проводяться трансфузії відмитих еритроцитів з найменшим залишком лейкоцитів, щоб попередити алоїмунізацію на лейкоцитарні антигени. Це, зокрема, стосується хворих, яким планується ТСКГ. Концентрат тромбоцитів вводять при наявності кровотечі, а також з профілактичною метою при кількості тромбоцитів < 10 Г/л, у хворих з гарячкою – < 20 Г/л. Концентрат тромбоцитів не слід призначати одночасно з АТГ.

Критерії ремісії при АА: гемоглобін > 120 г/л, кількість гранулоцитів $> 1,5$ Г/л, кількість тромбоцитів > 100 Г/л.

Клініко-гематологічне покращення: покращення показників периферичної крові (гемоглобін > 80 г/л, гранулоцити > 80 Г/л, тромбоцити > 200 Г/л), відсутність або зменшення залежності від трансфузій компонентів крові. Результати лікування перевіряються через 3, 6, 9, 12 місяців і так щорічно.

Після виписки зі стаціонару хворі повинні знаходитись під диспансерним спостереженням у гематолога. Контрольні огляди з розгорнутим аналізом крові хворим, що одержують супресивну терапію, слід проводити 1 раз на місяць. Хворим у стадії ремісії – 1 раз на 2-3 місяці.

Спадковий сфероцитоз (ССц), або спадкова мікросфероцитарна гемолітична анемія, або хвороба Мінковського-Шоффара – хвороба, зумовлена генетично детермінованим дефектом білків мембрани еритроцита (спектрину, анкірину, білка смуги 3 або протеїну 4.2), який успадковується за аутосомно-домінантним типом. Дефект цих білків викликає зміни властивостей оболонки та розлади клітинного метаболізму в еритроциті. Порушення катіонного транспорту через мембрану еритроцита іонів K^+ , Na^+ , Ca^{+2} і, як наслідок, нагромадження в ньому води призводить до різкої зміни його форми з дисковидної на кулясту (мікросфероцитоз) та підвищеної ламкості (пониженої резистентності). Такі еритроцити посилено руйнуються в селезінці і захоплюються макрофагами, що викликає функціональну гіперплазію селезінки (спленомегалію), жовтяницю з гіпербілірубінемією, анемію та утворення пігментних каменів жовчового міхура.

Клініка. Хвороба вперше проявляється у дитячому або, найчастіше, підлітковому віці різного ступеня анемією, жовтяницею, збільшенням селезінки та схильністю до утворення каменів жовчового міхура. Ступінь вираження клінічних проявів ССц має індивідуальний характер і

варіює залежно від характеру дефекту білків мембрани і, отже, тяжкості перебігу хвороби. Залежно від тяжкості перебігу гемолізу виділено чотири форми ССц.

Клінічні форми спадкового сфероцитозу залежно від тяжкості перебігу

	Форма			
	Прихована (латентна)	Легка	Типова (середньої тяжкості)	Тяжка
Час діагностики хвороби	Випадкове виявлення	У середньому віці, під час вагітності	У юнацькому віці	У дитячому віці
Жовтяниця	-	-/+	+/- інтермітуюча	+ постійно
Спленомегалія	-/+	+/-	+	++
Анемія (Hb)	- Hb N	- Hb N	± переміжна	+ постійна
Осмотична резистентність еритроцитів	↓	↓	↓	↓↓
Білірубін	N	N або незначно ↑	↑ помірно	↑↑
Гемолітичні кризи	-	під час інфекцій (parvovirus-B 19)	+ рідко	++ часто
Необхідність гемотрансфузій	-	- рідко	+ часом під час гемолітичних кризів	++ залежність від трансфузій
Пігментні камені жовчевого міхура	-/+	+/-	+/-	+ рання поява
Хронічні виразки гомілки	-	-	-	+/-
Перебіг	симптоми гемолізу відсутні	субклінічний гемоліз	переміжний, середньої тяжкості	загрозливий, затримка росту, скелету і статевого розвитку

Діагностика: 1) загальний аналіз периферичної крові: концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, відсоток ретикулоцитів, гематокрит, середній об'єм еритроцита, середній вміст Hb в еритроциті, середня концентрація Hb в еритроциті, ширина розподілу діаметра еритроцитів, морфологічна характеристика еритроцитів (наявність і відсоток мікросфероцитів, пойкилоцитів, тілець Howell-Jolly, а у хворих, які перенесли спленектомію – наявність акантоцитів); 2) визначення осмотичної резистентності (стійкості) еритроцитів свіжої крові у розчинах з різною концентрацією NaCl. Показники гемограми (кількість тромбоцитів, ШОЕ); 3) цитологічне дослідження кісткового мозку (не є необхідним для діагностики ССц, за винятком його ускладнень – апластичної кризи на фоні інфекції парвовірусом В-19 та мегалобластної кризи внаслідок дефіциту фолієвої кислоти); 4) визначення концентрації білірубіну та активності АЛТ, АСТ, КФ; 5) визначення рівня заліза сироватки і загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки; 6) імунологічне дослідження – прямий антиглобуліновий тест; 7) інструментальне обстеження хворих повинно включати визначення стану жовчевого міхура і жовчевивідних шляхів.

У сумнівних випадках рекомендується проведення додаткових тестів на резистентність (ламкість) еритроцитів (осмотична стійкість еритроцитів після інкубації 24 годин з визначенням рівня вільного Hb та побудовою кривої осмотичної стійкості; автогемоліз еритроцитів через 24 години; автогемоліз еритроцитів через 24 години після додавання глюкози; кислотно-гліцероловий гемоліз; кріогемоліз еритроцитів), аналіз змін білків мембрани еритроцитів методом електрофорезу в поліакриламідному гелі (ПААГ), молекулярно-генетичні дослідження для виявлення мутації генів білків мембрани еритроцитів.

Критерії діагностики ССц. Діагноз ССц у типових випадках ґрунтується на наявності характерної тріади клінічних симптомів (анемія, жовтяниця, спленомегалія), змінах у гемограмі – анемії нормохромного типу, ретикулоцитозі, дещо підвищеній середній концентрації гемоглобіну в еритроцитах (МСНС), зменшенні середнього діаметра еритроцитів (RDW); наявності морфологічних змін еритроцитів (мікросфероцитоз, пойкилоцитоз, тілець Howell-Jolly), зниженні осмотичної резистентності еритроцитів, негативному прямому антиглобуліновому тесті. Концентрація білірубіну крові підвищена. Треба мати на увазі, що ступінь вираження цих ознак ССц може бути різним у окремих хворих і коливається під час перебігу хвороби залежно від її тяжкості (див.таблиця).

Диференціальна діагностика ССц проводиться з анеміями різного генезу (залізодефіцитною, при хронічних хворобах, порушення синтезу порфіринів), таласеміями, гемоглобінопатіями, гемолітичними анеміями (спадковим овалцитозом, ензимопатіями,

імунними гемолітичними анеміями), хворобами печінки і жовчевивідних шляхів (синдром Жильбера, механічна жовтяниця тощо).

Лікування. Основним методом лікування ССц залишається спленектомія, яка призводить до припинення або значного ослаблення гемолізу. Оптимізація показів до спленектомії повинна ґрунтуватись на клінічній класифікації форм ССц, ступені анемізації і необхідності у гемотрансфузіях, наявності ускладнень з боку жовчевих шляхів та віку хворого.

Хворі з латентною та легкою формою без ускладнень не потребують хірургічного лікування, а тільки спостереження гематолога. У пацієнтів з помірним гемолізом (середньої тяжкості) показана спленектомія, термін якої може бути встановлений індивідуально з урахуванням ускладнень, а у жінок і можливої вагітності. Абсолютним показом до спленектомії є тяжка форма ССц.

Важливим фактором при встановленні показів до спленектомії при ССц є вік хворого. Особливо небезпечним щодо ризику інфекційних ускладнень внаслідок незрілості імунної і фільтраційної функції селезінки вважається вік до 6 років. Тому навіть при дуже тяжкому гемолізі з анемією $< 50-60$ г/л і трансфузійною залежністю не рекомендують спленектомію до віку 6 років, а до 3 років вона абсолютно протипоказана. У цьому віці, за необхідності, анемію треба коригувати гемотрансфузіями. У дітей при типовій і, особливо, легкій формі ССц спленектомію краще відкласти до юнацького віку. Для профілактики постспленектомічної інфекції всім пацієнтам перед спленектомією (за 10-14 днів) необхідно провести імунізацію полівалентною вакциною проти капсульних бактерій.

Наявність калькульозу жовчевого міхура є показом для одночасного проведення спленектомії та холецистектомії, проте у хворих, у яких відсутні гострі запальні зміни в стінці жовчевого міхура, прохідною міхуровою протокою із нечисельними пігментними каменями доцільним є виконання органозберігальної операції холецистолітомії.

Операційні втручання у хворих на ССц відкритим чи лапароскопічним способом повинні проводитися в спеціалізованих гематологічних установах.

Симптоматичне лікування полягає у застосуванні трансфузій концентрату еритроцитів при значній анемізації хворого ($Hb < 80$ г/л) та, особливо, при апластичних кризах. Частота гемотрансфузій визначається тяжкістю перебігу ССц (табл.) індивідуально залежно від рівня Hb . Хворим на ССц для підтримання гемопоезу необхідно призначати фолієву кислоту у денній дозі 0,002-0,005 протягом місяця 3-4 рази на рік. Препарати кортикостероїдів при ССц неефективні і тому протипоказані.

Критерії результату лікування: відсутність анемії та жовтяниці; нормалізація показників червоної крові (концентрації Hb , кількості еритроцитів, відсотка ретикулоцитів); нормалізація рівня білірубіну; відсутність гемолітичних криз та інфекційних ускладнень; тривалість періоду непрацездатності; оцінка пацієнтом якості життя.

Після виписки із стаціонару хворий повинен перебувати під диспансерним наглядом гематолога до 5 років з моніторингом аспленічного стану та корекцією його ускладнень. Ревакцинація проти капсульних бактерій проводиться через 5 років.

Спадковий еліптоцитоз (синонім - овалоцитоз) - спадково детерміноване захворювання, що передається по аутосомно-домінантним типом успадкування, пов'язане зі зменшенням вмісту АТФ та 2-3-ДФГ у мембрані еритроцитів. Розвиваючись у своїй аномалії еритроцитів характеризується розладом структури мембрани еритроцитів.

Клініка. У більшості випадків дана аномалія не дає ніяких клінічних проявів, однак у частини хворих хвороба супроводжується гемолітичною анемією з внутрішньоклітинним розпадом еритроцитів, переважно в селезінці. У нормі вміст овальних еритроцитів у здорових людей може досягати 10%. У хворих спадковим еліптоцитозом еліптоцити становлять 25-75%.

Частота гена еліптоцитоза в людській популяції становить 0,02-0,04%, захворювання зустрічається з тією ж частотою поширеності, як і мікросфероцитоз, однак діагностується рідше, оскільки у значної частини носіїв відсутні будь-які прояви захворювання.

В загальному аналізі кров – анемія, ретикулоцитоз, збільшення концентрації білірубіну за рахунок непрямой фракції. Еритроцити еліптоїдної форми, анізо- та поїкілоцитоз. Осмотична резистентність еритроцитів значно знижена. У кістковому мозку спостерігається подразнення еритроїдного паростка.

Захворювання має спокійний, хронічний перебіг і лише в окремих випадках з невідомих причин набуває характеру гемолітичних криз із внутрішньо судинним гемолізом. Розвивається анемія, жовтяниця, спленектомія.

Лікування. Спленектомія є основним методом лікування, що веде до одужання та запобігає виникненню ускладнень.

Прогноз сприятливий, особливо при вчасно виконаній спленектомії.

Спадкові гемолітичні анемії (ГА), зумовлені порушенням активності ферментів еритроцитів. Анемії, які пов'язані із дефектом активності одного із ферментів, що бере участь в гліколізі, пентозофосфатному циклі та системі глутатіону успадковуються рецесивно.

Патогенез. ГА, яка зумовлена дефектом ферментів гліколізу, пов'язана із порушення утворення АТФ в еритроцитах. В таких еритроцитах змінюється іонний склад, зменшується їх життєздатність і вони швидко руйнуються макрофагами селезінки та печінки. Дефект активності ферментів пентозофосфатного циклу та системи глутатіону призводить до зміни ліпідів мембрани, яка нездатна протистояти дії окиснювачів. Після прийняття деяких медикаментів (сульфаніламідів, антималярійних препаратів), вживання з їжею бобів (фавізм) такі еритроцити швидко гемолізуються частіше в судинному руслі, проте можливий і внутрішньоклітинний гемоліз.

Клініка. ГА за наявності дефекту ферментів гліколізу може бути різного ступеня тяжкості, від малосимптомної до тяжких форм. Переважає внутрішньоклітинний гемоліз. Збільшується селезінка, в деяких випадках - печінка. Досить часто поєднується із спадковими аномаліями: порушення зору, міастенією, ураженням нервової системи, лейкопенією і тромбоцитопенією. При дефектах у системі ферментів пентозно-фосфатного циклу, у тому числі дефекті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і глутатіону прийняття деяких медикаментів (хініну, акрихіну, сульфаніламідних препаратів та бобів провокує розвиток гемолітичного кризу із внутрішньосудинним гемолізом (гемоглобінурія, гемосидеринурія, іноді геморагічний синдром внаслідок тромбоцитопенії і порушення зсідання крові – ДВС-синдром). Постійний внутрішньоклітинний гемоліз спостерігається рідко.

Лабораторна діагностика. Наявність ознак внутрішньоклітинного гемолізу (при дефекті ферментів системи гліколізу) – нормохромна анемія, ретикулоцитоз, білірубінемія, уробілінурія, збільшення стеркобіліну у калі; *осмотична резистентність еритроцитів не змінюється*; аутогемоліз посилений і коригується додаванням глюкози; посилений еритропоез в мієлограмі. При ГА із внутрішньосудинним гемолізом (дефект активності ферментів пентозофосфатного циклу та системи глутатіону) збільшується рівень гемоглобіну, може спостерігатися гемосидероз внутрішніх органів.

Принципи лікування. У більшості випадків при постійному хронічному внутрішньоклітинному гемолізі частковий ефект може бути від спленектомії. При ензимопатіях, які супроводжуються порушенням відновлення глутатіону покращання відбувається після прийняття флавінату (2 мг 2-3 рази на добу) або рибофлавіну.

Перебіг ГА при ензимопатіях є благоприємним, але захворювання не виліковується. Із метою профілактики гемолітичного кризу медикаменти слід приймати з обережністю.

Імунні гемолітичні анемії – група захворювань, які зумовлені участю імунних механізмів (антитіла, сенсibiliзовані лімфоцити) в руйнуванні особистих еритроцитів хворого.

Залежно від характеру імунних процесів виділяють:

- **ізоімунні ГА**, які пов'язані з ізоантитілами, проти групових факторів еритроцитів. При цьому або антитіла потрапляють в організм зовні (гемолітична хвороба плода або новонародженого), або еритроцити, проти яких в організмі є ізоантитіла (при несумісній гемотрансфузії);
- **трансімунні ГА**, при яких антиеритроцитарні антитіла матері, яка хворіє на імунну ГА, пасивно переходять через плаценту і викликають ГА у дитини;
- **гетероімунні ГА** викликані або антитілами проти модифікованих екзогенними факторами (медикаментами) антигенів еритроцитів (гаптенові гемолітичні анемії), або антитілами проти зовнішніх факторів (бактерій, вірусів), які реагують із еритроцитарними антигенами; або ж еритроцити неспецифічно пошкоджуються адсорбованими імунними комплексами;
- **аутоімунні ГА** – антитіла виробляються проти власних еритроцитів.

Аутоімунна гемолітична анемія (АІГА) зумовлена посиленням руйнування еритроцитів антитілами проти власних еритроцитарних антигенів.

У залежності від характеру антитіл виділяють: АІГА з «теповими» IgG антитілами; АІГА з «холодовими» IgM антитілами (хвороба холодних аглютинінів); АІГА з «холодовими» IgG антитілами (пароксизмальна холодова гемоглобінурія).

Аутоімунна гемолітична анемія з «теповими» антитілами – це найпоширеніша форма АІГА, що становить 70-80 % всіх імунних гемолітичних анемій, характеризується неповними тепловими аглютинінами, які переважно належать до класу IgG і визначаються за допомогою прямого антиглобулінового тесту Кумбса.

Етіологія. АІГА розглядають як процес, який пов'язаний із втратою імунологічної толерантності до власних антигенів внаслідок первинних змін в імунокомпетентній системі (проліферація генетично змінених лімфоїдних клітин, дефіцит або зменшення функції Т-супресорів, поява перехресно реагуючих антитіл тощо).

Патогенез визначається характером антитіл. Неповні теплові аглютиніни фіксуються на еритроцитах, змінюючи проникність мембрани для іонів натрію. Розвивається сфероцитоз з подальшою елімінацією еритроцитів у селезінці. Переважає внутрішньоклітинний механізм гемолізу. Теплові гемолізینی, двофазні холодкові гемолізینی і повні холодкові аглютиніни викликають руйнування еритроцитів в судинному руслі із внутрішньосудинним гемолізом.

Розрізняють: 1) ідіопатичну (первинну) АІГА, причину виникнення якої з'ясувати не вдається; 2) симптоматичну (вторинну) АІГА, яка виникає на фоні низки захворювань (хронічні лімфопроліферативні процеси, системні захворювання сполучної тканини, захворювання печінки, злоякісні пухлини, інфекційні хвороби, дія деяких медикаментів).

Клініка. Прояви АІГА залежать від тяжкості хвороби, наявності (відсутності) гемолітичної кризи. Пацієнти скаржаться на загальну кволість, часто – на підвищення температури тіла, під час гемолітичної кризи – на пожовтіння шкіри і склер, зміни кольору сечі, болі у суглобах, ділянці селезінки. При гострому початку хвороби може спостерігатись біль у крижах. Важливе значення має анамнез: наявність іншого захворювання, яке може зумовити гемоліз, перенесені інфекції, прийом медикаментів, інтоксикації. При об'єктивному обстеженні виявляють блідість шкіри та слизових оболонок, жовтушність склер і шкіри різної інтенсивності. У 2/3 хворих виявляється збільшення розмірів селезінки, у частини хворих – збільшення печінки.

Діагностика: 1) загальний аналіз крові з визначенням кількості ретикулоцитів: виявляється нормохромна анемія, переважно середньої тяжкості, однак може бути анемія тяжкого ступеня (особливо після гемолітичної кризи); при огляді мазка периферичної крові хворих виявляється макроцитоз або мікросфероцитоз; при тяжкому гемолізі в периферичній крові можуть виявлятися еритрокаріоцити; ретикулоцитоз (особливо високий при гемолітичному кризі); кількість лейкоцитів може бути різною (в період тяжкого гемолітичного кризу – значний нейтрофільний лейкоцитоз, при хронічних формах кількість лейкоцитів може бути збільшена, або спостерігатись лейкопенія); кількість тромбоцитів – в межах норми або дещо знижена (значно знижена кількість тромбоцитів у хворих з одночасною імунною тромбоцитопенією – синдром Фішер-Еванса); підвищена ШОЕ; 2) осмотична резистентність еритроцитів: може бути дещо знижена; 3) пункційна біопсія кісткового мозку: гіперплазія еритроїдного паростка, в деяких випадках кількість еритрокаріоцитів може бути зменшена, що зумовлено дією антитіл проти еритрокаріоцитів, або інфекцією парвовірусом В19; 4) біохімічне дослідження крові: визначається непряма гіпербілірубінемія; 5) ерологічне дослідження: позитивний прямий антиглобуліновий тест Кумбса.

Диференціальна діагностика проводиться зі спадковими гемолітичними анеміями, білірубінемією Жільбера, пароксизмальною нічною гемоглобінурією.

Лікування. Перша лінія лікування – кортикостероїдні гормони. Початкова доза преднізолону 1-2 мг/кг маси на добу. При нормалізації рівня гемоглобіну дозу преднізолону поступово знижують до 20 мг/добу, після чого знижують дозу дуже повільно. Кортикостероїдні гормони мають властивість пригнічувати кліренс вкритих IgG еритроцитів клітинами системи мононуклеарних фагоцитів, пригнічувати продукцію антитіл. При відміні стероїдних гормонів захворювання має властивість рецидивувати.

Друга лінія лікування – спленектомія. Показання до спленектомії: неефективність кортикостероїдної терапії, рецидивуючі форми хвороби. Селезінка відіграє важливу роль в секвстрації сенсibilізованих антитілами еритроцитів. Крім того, селезінка, яка становить 30 % всієї лімфоїдної системи організму є місцем продукції антитіл. Одним із ранніх ускладнень після спленектомії є тромбоз. З метою профілактики тромбозів у післяопераційному періоді

призначають гепарин та дезагреганти. Спленектомія ефективна приблизно у 60 % хворих. Можуть бути пізні рецидиви. Як і при спадковому сфероцитозі, у хворих на АІГА після спленектомії зростає ризик інфекційних ускладнень (OPSI-синдром). У зв'язку з цим за 2 тижні до спленектомії проводиться вакцинація (полівалентна пневмококова вакцина, *Haemophilus influenzae* та менінгококова С вакцина).

При неефективності спленектомії, а також хворим, які мають протипоказання до спленектомії, проводиться лікування імунодепресантами:

- азатиоприн в дозі 100-150 мг на добу, циклофосфамід 200 мг через добу або вінкристин 2 мг 1 раз на тиждень;
- кращі результати отримані при застосуванні циклоспорину А в дозі 3-5 мг/кг маси на добу протягом кількох місяців;
- останнім часом при АІГА застосовують моноклональні антитіла проти антигена лімфоцитів CD20 (ритуксимаб). Ритуксимаб застосовують в дозі 375 мг/м² на тиждень протягом 4 тижнів;
- у випадку гемолітичної кризи та важкої анемії проводять трансфузії відмитих еритроцитів, підібраних за пробою Кумбса;
- при тривалому гемолізі призначають фолієву кислоту 3-5 мг на добу;
- у хворих зі симптоматичною гемолітичною анемією основне значення має лікування фонового захворювання, що зумовило розвиток АІГА.

АІГА, зумовлена холодowymi аглютинінами класу IgM спостерігається при хронічних лімфопроліферативних процесах, моноклональних гамопатіях, системних захворюваннях сполучної тканини, інфекційних хворобах, мікоплазменній пневмонії, інфекційному мононуклеозі.

Клініка: крім гемолітичного синдрому у хворих спостерігається акроціаноз (симптом інтраваскулярної аглютинації), що не супроводжується вазоспастичними реакціями, характерними для синдрому Рейно.

Лікування: на першому плані – лікування основного захворювання. Перша лінія лікування: імуносупресивна терапія - алкелуючі препарати, ритуксимаб. Стероїдні гормони малоефективні. Спленектомія не ефективна.

Після виписки зі стаціонару хворі повинні знаходитись під диспансерним спостереженням у гематолога. Контрольні огляди з розгорненим аналізом крові хворим, що одержують супресивну терапію, слід проводити 1 раз на місяць. Хворим у стадії ремісії – 1 раз в 2-3 місяці.

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю:

1. Яка анемія розвивається при масивній легеневій кровотечі?

- A. B12-дефіцитна
- B. хронічна постгеморагічна
- C. апластична
- D. гостра постгеморагічна
- E. гемолітична

2. Для синдрому гемолізу при гемолітичній анемії характерно:

- A. підвищення непрямого білірубіну
- B. зниження непрямого білірубіну
- C. підвищення прямого білірубіну
- D. зниження прямого білірубіну
- E. підвищення загального білірубіну

3. Для якої анемії характерна поява в пунктаті кісткового мозку мегалобластів?

- A. апластичної
- B. залізодефіцитної
- C. B12 - дефіцитної
- D. гемолітичної
- E. постгеморагічної

4. Після якого дня лікування препаратами заліза проводиться оцінка загального аналізу крові:

- A. 20
- B. 7
- C. 10
- D. 14

Е. 21

5. Анемія Аддісона-Бірмера розвивається при дефіциті вітаміну:

- A. B1
- B. B12
- C. B2
- D. B6
- E. B9

Відповіді: 1 - D, 2 - A, 3 - C, 4 - E, 5 - B.

Б. Задачі для самоконтролю:

1. Жінка О., 30 років, скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, шум у вухах, часті носові кровотечі. В анамнезі часті ангіни, пневмонії. При огляді шкіра бліда, з жовтушним відтінком, геморагічний висип в ділянці гомілок, стегон, живота. Периферичні лімфовузли не збільшені. У легенях жорстке дихання, хрипів немає. Тони серця приглушені. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка і селезінка не збільшені. Яке дослідження є вирішальним для верифікації діагнозу?

- A. дослідження стернального пунктату
- B. дослідження трепанобіоптату
- C. дослідження біоптату селезінки
- D. дослідження біоптату лімфовузлів
- E. дослідження біоптату печінки

2. Чоловік Л., 33 р., скаржиться на загальну слабкість, біль та печіння в язиці. В анамнезі суворе вегетаріанство. При обстеженні: ЗАК: Нв 85 г/л, ер. - $1,7 \times 10^{12}/л$, КП - 1,3, лейкоц. - $3,8 \times 10^9/л$, еоз. - 1 %, пал. - 8 %, сегм. - 60 %, лімф. - 23 %, тром. - $110 \times 10^9/л$, нормобласти 3:100, ретикулоцити 0,2 %, в мазку макроанізоцитоз, поодинокі мегалобласти, ШЗЕ 69 мм/год. Яке призначите лікування?

- A. вітамін B1
- B. вітамін C
- C. вітамін E
- D. вітамін B6
- E. вітамін B12

3. Хворий страждає на виразкову хворобу шлунка більше 5 років. Останнє загострення почалось тиждень тому. Відмічає зменшення больового синдрому. Загальний стан важкий. Шкірні покриви бліді, вкриті холодним потом, АТ 105/70 мм рт. ст., ЧСС 105 за хв. Випорожнення неоформлені, чорного кольору. Виникнення якої анемії є найбільш ймовірним у даного хворого?

- A. B12- дефіцитної
- B. сидероахрестичної
- C. апластичної
- D. постгеморагічної
- E. Гемолітичної

4. Хворий А., 15 р., скаржиться на загальну слабкість, задишку, серцебиття, періодичне потемніння сечі. Об-но: жовтушність шкіри та склер. Селезінка + 4 см, болюча. Аналіз крові: ер. $2,9 \times 10^{12}/л$, Нв 75 г/л, КП 0,8, лейкоц. $5,6 \times 10^9/л$, пал. 2 %, сегм. 56 %, еоз. 2 %, баз. 1 %, лімф. 29 %, мон. 10 %, сфероцити, ШЗЕ 35мм/год. Осмотична резистентність еритроцитів знижена. Ваш діагноз?

- A. таласемія
- B. анемія Мінковського - Шоффара
- C. B12 –дефіцитна анемія
- D. сидероахрестична анемія
- E. апластична анемія

5. У хворого після прийому бісептолу з'явилась олігоурія, жовтяниця з вираженою блідістю шкіри та слизових оболонок, збільшилась селезінка. Аналіз крові: Нв 60 г/л, ер. $1,6 \times 10^{12}/л$, КП 0,62, ретикулоцити 24 %. Непрямий білірубін в сироватці крові 35 мкмоль/л. Сеча та кал темного кольору, підвищений рівень стеркобіліну. Який діагноз є найбільш ймовірним у даного хворого?

- A. гострий лейкоз
- B. токсичний гепатит
- C. гемолітична анемія

Д. апластична анемія

Е. вірусний гепатит

Відповіді: 1 - А, 2 – Е, 3 – D, 4 – В, 5 – С.

Література

Основна:

1. Внутрішні хвороби: у 2 частинах. Частина 1. Розділи 1–8: підручник / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник та ін. ; за ред. проф. Л.В. Глушка. – К. : ВСВ «Медицина», 2019. – 680 с.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія», затверджений наказом МОЗ України №709 від 02.11.2015

Додаткова:

1. Бульда В.І., Родіонова І.О., Дземан Н.А. Гематологічні захворювання в клінічній практиці. – Київ: Медкнига, 2023. – 196 с.
2. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: у 3-х т. Т.1 / за ред. С. Ралстон, Я. Пенман, М. Стрекен, Р. Гобсон; наук. ред. пер.: В. Ждан, Л. Бабінець, Л. Пасієшвілі, В. Величко, Н. Михайловська. – пер. 23-го англ вид. – Київ : ВСВ "Медицина", 2020. – 258 с.
3. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: пер. 23-го вид.: у 3 т. Т.2 / за ред. К.В. Юрко – Київ: ВСВ «Медицина», 2020. – 257 с.
4. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: пер. 23-го англ. вид.: у 3 т. Т.3 / за ред. С. Ралстона, Я. Пенмана, М. Стрекена, Р. Гобсона; наук. ред. пер.: І. Скрипник, О. Курята, Л. Соколова, Р. Скрипник, Г.Кожина, Я. Кутасевич, М. Щербина, О. Абатуров, Л. Бабінець, І. Галайчук, Ю. Кобеляцький, Л. Ляповець. – К.: ВСВ «Медицина», 2021. – 642 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування / За ред. проф. Ю.М. Мостового. – 29-те вид., доп. – і перероб. Вінниця: Костюшин В.В., 2023. – 800 с.

Методичну розробку склала:

к.мед.н., асистент Ірина КУДРЯ