

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кисельов С.М., Назаренко О.В.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АНЕМІЙ

Навчальний посібник

Запоріжжя

2020

УДК 616.155.194-079.4(075.8)
К44

Навчально-методичний посібник рекомендований до видання
Центральною методичною Радою Запорізького державного медичного
університету (протокол № 2 від 26 листопада 2020 р.)

Колектив авторів:

Кисельов С.М. - професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри
внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини ЗДМУ

Назаренко О.В. – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх
хвороб 1 та симуляційної медицини ЗДМУ

Рецензенти:

Доценко С.Я. – професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри
внутрішніх хвороб 3 ЗДМУ

Михайловська Н.С. - професор, доктор медичних наук, завідувачка
кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМУ

С 95 Кисельов С.М., Назаренко О.В. Диференційна діагностика
анемій: навчальний посібник – Запоріжжя: ЗДМУ, 2020. - с. 88

У посібнику наведені матеріали з методики організації навчального процесу відповідно до вимог чинної програми навчальної дисципліни «Внутрішня медицина», Модуль 1, змістовий модуль 2 «Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів». Представлені в посібнику навчальні матеріали до практичних занять та самостійної роботи студентів відповідають сучасним вимогам національних і міжнародних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з анемією. Видання буде сприяти кращому засвоєнню студентами теоретичних знань та компетентностей при визначенні тактики ведення хворих з анемічним синдромом.

УДК 616.155.194-079.4(075.8) К44

© Кисельов С.М., Назаренко О.В.
© Запорізький державний медичний університет

Список скорочень

Нв	Гемологлобін
Нт	Гематокрит
INF	Інтерферон
MCV	Середній об'єм еритроцитів
MCH	Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах
sTfr	Розчинний рецептор трансферину
TNF- α	Фактор некрозу пухлини
АА	Апластичні анемії
АГА	Аутоімунна гемолітична анемія
АХЗ	Анемія хронічних захворювань
ГА	Гемолітична анемія
ГСК	Гемопоетична стовбурова клітина
ГПА -	Гостра постгеморагічна анемія
ЕПО	Еритропоетин
ЗДА	Залізодефіцитна анемія
ЗЗЗС -	Загальна залізовв'язувальна здатність сироватки крові
ІЛ	Інтерлейкін
ЕГДС	Езофагогастроуденоскопія
ЛДГ	Лактатдегідрогеназа
НТЗ	Насичення трансферину залізом
ОЦК	Об'єм циркулюючої крові
рЕПО	Рекомбінантний еритропоетин
ТК	транскобаламін
ТФ	Трансферин
УЗД	Ультразвукове дослідження
ФР	Феритин
ХЗН	Хронічне захворювання нирок
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт

ЗМІСТ

Вступ	5
Актуальність	5
Навчальні цілі	6
Перелік основних термінів і характеристик, які повинен засвоїти студент	6
Зміст теми	7
Загальні уявлення про кровотворення	7
Еритропоез	10
Анемії, класифікація	13
Мікроцитарні анемії	18
Залізодефіцитна анемія	19
Таласемія	28
Анемія хронічних захворювань	29
Нормоцитарні анемії	34
Гостра постгеморагічна анемія	34
Гемолітичні анемії	36
Апластичні анемії	39
Макроцитарні анемії	41
Мегалобластні анемії	42
Тестові контрольні завдання	48
Еталони відповідей до тестових завдань	72
Клінічні випадки	73
Додаток 1 Основні лабораторні показники у здорових дорослих осіб	75
Додаток 2 Алгоритми обстеження пацієнта з анемією	78
Додаток 3 Основні антианемічні засоби	82
Література	86
Електронні ресурси	88

ВСТУП

Доцільність підготовки навчального видання обумовлена необхідністю внесення змін до організації навчального процесу згідно вимог нової програми навчальної дисципліни «Внутрішня медицина», що затверджена МОЗ України. Найголовнішою складовою цих змін в програмі є включення переліку необхідних інтегральних, загальних і фахових компетентностей, якими повинні оволодіти студенти. Програма дисципліни для підготовки Магістра медицини наголошує на важливості здатності студента застосовувати набуті знання в практичних ситуаціях. Відповідно до робочої програми з навчальної дисципліни важливими навичками студента є вміння проводити диференційну діагностику при виділенні провідного патологічного синдрому у пацієнтів.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Анемія - клініко-гематологічний синдром, який характеризується зменшенням вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові, частіше при одночасному зменшенні кількості еритроцитів.

Незважаючи на відомі методи діагностики та лікування в Україні спостерігається несвоєчасне виявлення пацієнтів з анемією, невірна інтерпретація результатів дослідження і, як наслідок, призначається малоефективне лікування. У посібнику наведені клініко-морфологічні, імунологічні критерії диференційної діагностики найбільш поширених варіантів анемій, принципи лікування окремих нозологічних форм. Клінічні приклади та тести допоможуть студентам у засвоєнні навчального матеріалу.

НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ:

- своєчасна діагностика анемії у хворих;
- визначення основних етіологічних факторів анемії;
- вибір найбільш інформативних методів дослідження та трактування їх результатів при проведенні диференційної діагностики анемії;
- раціональна фармакотерапія анемічного синдрому з урахуванням його етіології та патогенезу;
- підвищення якості життя пацієнтів з анемічним синдромом.

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ І ХАРАКТЕРИСТИК, ЯКІ ПОВИНЕН ЗАСВОЇТИ СТУДЕНТ

Студент повинен знати:

- особливості клінічного перебігу анемії;
- етіологію та патогенез різних клінічних форм анемії (залізодефіцитна, В12-дефіцитна, фолієводефіцитна, гемолітична, гіпопластична, постгеморагічна, анемія хронічного захворювання);
- сучасну класифікацію анемії;
- методи дослідження, які застосовуються для діагностики анемії, з урахуванням їх чутливості та інформативності;
- особливості фармакодинаміки та фармакокінетики протианемічних засобів.

Студент повинен вміти:

- виділяти основні клінічні синдроми анемії у хворих;
- скласти план обстеження хворих на анемію;
- інтерпретувати отримані результати лабораторних та інструментальних досліджень;
- проводити диференційну діагностику захворювань, що супроводжуються синдромом анемії у пацієнтів;
- скласти план ведення хворого та призначати лікування пацієнтам з анемією.

ЗМІСТ ТЕМИ

Загальні уявлення про кровотворення

Гемопоез – це складний, регульований процес, що включає низку послідовних етапів диференціювання примітивних клітин до стадії зрілості.

На початку ХХ сторіччя завдяки дослідженням А.А. Максимова була обґрунтована унітарна теорія гемопоезу, згідно з якою всі елементи крові походять від гемоцитобласта – «великого лімфоцита» [8]. Принципово важливим для створення моделі кровотворення було виділення А.А. Максимовим чотирьох груп клітин к кровотворних органах: 1 – клітинні популяції з необмеженою потенцією розвитку; 2 - клітинні популяції з обмеженою потенцією розвитку; 3 - клітинні популяції із суворо обмеженою потенцією розвитку; 4 – диференційовані клітини, які завершують цикл розвитку (цит. За Н.А. Федоровим, 1976).

Відповідно до сучасних уявлень гемопоез - це ієрархічна модель, згідно з якою всі кровотворні клітини походять з відносно невеликого числа гемопоетичних стовбурових клітин через послідовні етапи диференціювання проміжних клітин-попередників. В організмі людини продукуються клітини, восьми напрямків диференціювання [9]. При постійному кровотворенні співвідношення між ними, тобто пропорція клітин кожної лінії, підтримується приблизно на одному рівні, що дозволяє зберегти стабільний гемостаз крові в судинному руслі без значних змін. Нормальне кровотворення забезпечується одночасно багатьма клонами, які повністю змінюються протягом 1-4 місяців (близько 10% клонів існують до 6 місяців). Проліферативна здатність стовбурових клітин згодом зменшується, що призводить до постійної заміни клонів. Поліпотентна стовбура клітина крові має здатність до самооновлення і диференціювання в клітини - попередники, які поступово втрачають свій диференційний і проліферативний потенціал в межах однієї клітинної лінії. В процесі дозрівання число клітин в межах одного паростка різко збільшується. Кінцевою метою кровотворення є утворення зрілих, функціонально повноцінних гемопоетичних клітин.

Основним органом гемопоезу є кістковий мозок. Кровотворний кістковий мозок розташований у мікрооточенні - серед елементів кістки і строми. Під кровотворним мікрооточенням розуміють сукупність локальних умов, необхідних і достатніх для підтримки проліферації і диференціювання кровотворних клітин. Кісткова тканина обмежує зону кровотворення і представлена остеобластами, остеокластами і остеоцитами.

Строма утворюється з [9]:

- похідних мезенхіми, які представлені великою кількістю клітин (адипоцити, фібробласти, епітеліальні, ендотеліальні, адвентіціальні та ретикулярні клітини);
- мережі капілярів, серед якої розрізняють живлячі та функціональні капіляри;
- нервових закінчень;
- похідних строми - позаклітинний матрикс, що включає колагенові, ретикулярні волокна та нерозчинні білки - ламінін, фібронектин, тромбоспонін, глікозаміноглікани, глікопротеїни та інші.

Основні властивості гемопоетичної стовбурової клітини (ГСК):

- здатність до самооновлення і самопідтримки;
- високий, але обмежений проліферативний потенціал;
- здатність до диференціювання у всі без виключень лінії гемопоезу;
- здатність до міграції;
- наявність характерного імунофенотипу (CD 34+).

Багатостадійний процес послідовної клітинної диференціації від ГСК до кінцевих зрілих форм (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити) відображає схема кровотворення (рис.1).

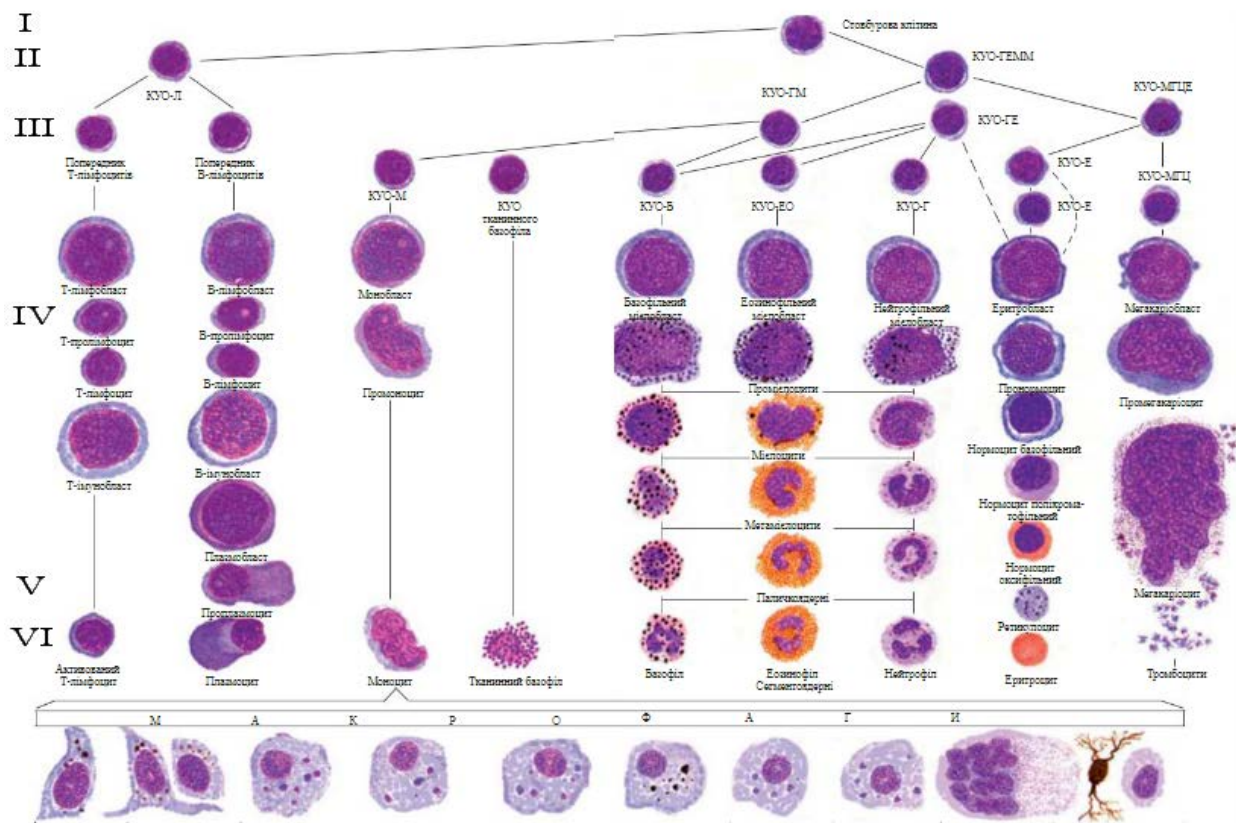


Рис. 1. Схема кровотоворення (за І.Л. Чертковим, І.О. Воробйовим).

Згідно до сучасної моделі гемопоезу виділяють 6 класів клітин.

I клас - поліпотентні клітини ГСК — клітини-попередники, що мають здатність до диференціації за всіма лініями мієлопоезу та лімфопоезу.

II клас - дві популяції клітин-попередників:

- ✓ мієлопоезу – колонієутворююча одиниця (КУО) гранулоцитів, еритроцитів моноцитів та мегакаріоцитів (КУОГЕММег);
- ✓ загальний попередник лімфопоезу.

III клас — оліго- та уніпотентні клітини-попередники, які можуть розвиватися тільки в одному напрямі, під впливом гемопоетинів: КУО-ГМ, КУО-ГЕ, КУО-МеЕ, КУО-М, КУО-Б, КУО-Ео, КУО-Гн, КУО-Е, КУО-Ме та клітини-попередники Т і В-лімфоцитів.

IV клас – бластні клітини (бласти). Клітини-попередники, які мають здатність до мітозу та розпізнаються морфологічно. Започатковують окремі ряди кровотоворення та мають морфологічні і цитохімічні характеристики, специфічні для визначеного ряду клітин.

V клас - клітини, що дозрівають: промієлоцити, мієлоцити, метамієлоцити, промоноцити, пролімфоцити, нормоцити (базофільні, поліхроматофільні, ацидофільні).

VI клас - зрілі диференційовані клітини крові різних ліній мієлопоезу та лімфопоезу.

Клітини перших трьох класів морфологічно між собою не відрізняються та схожі на малі лімфоцити. Детермінація клітин II класу відбувається під впливом лейкопоєтину, еритропоєтину та тромбопоєтину.

Еритропоез

Процес диференціювання і дозрівання еритроїдних клітин – від еритробласта до еритроцита займає 9-14 днів. Спочатку із спільного мієлоїдного попередника утворюються родоначальні клітини еритропоезу - біпотентні клітини-попередники мегакаріоцитарно-еритроїдного паростка. Потім формуються комітовані уніпотентні клітини-попередники - бурстоутворюючі і колонієутворюючі одиниці еритропоезу [8].

Останні здійснюють до 5 мітозів і диференціюються у морфологічно розпізнавані клітини еритроїдного паростка - еритробласти, які протягом 3-5 діб проходять в кістковому мозку стадії базофільного, поліхроматофільного і оксифільного нормобластів. Поліхроматофільний нормобласт є останньою клітиною еритроїдного ряду, що має здатність до мітозу (рис. 2).

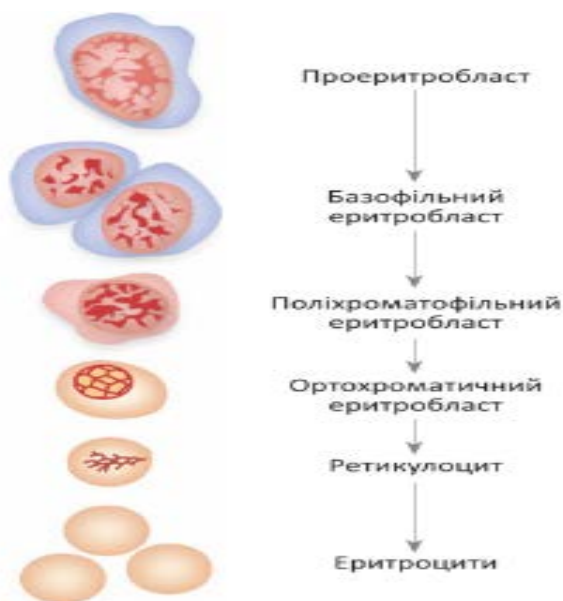


Рис. 2. Схема утворення еритроцитів

Процес диференціювання еритроїдних клітин характеризується поступовим зменшенням розмірів клітин, ядра, конденсацією хроматину, накопиченням гемоглобіна в цитоплазмі. Синтез гемоглобіну в еритрокаріоцитах починається на стадії еритробластів і закінчується в ретикулоциті зі зникненням останньої рибосоми. Ядро оксифільного нормобласта стає щільним, пікнотичним і виштовхується з цитоплазми при проходженні клітини через пори синусоїдів кісткового мозку. Після видалення ядра з нормобластів утворюються кістковомозкові ретикулоцити, в яких синтез гемоглобіну продовжується ще 3-4 доби [9]. Незрілі ретикулоцити надходять у периферичне русло, де протягом 24-30 годин дозрівають і перетворюються у зрілі клітини еритроїдного ряду - еритроцити.

Для оцінки кількості еритроцитів й аналізу причин їх зміни було введено поняття еритрон як підсистема крові, що підтримує кількість еритроцитів залежно від потреби організму у кисні [8].

До складу еритрону входять сукупність еритроцитів, що містяться у циркулюючій і депонованій крові, органів еритропоезу та структур, де здійснюється руйнування старих і дефектних еритроцитів, а також апарат регуляції, який забезпечує кількість еритроцитів як засобів транспортування кисню, відповідно до пристосувальної реакції організму

Еритроцити – без'ядерні формені елементи крові. Мають форму ввігнутого з двох боків диска, середній діаметр – 7, 2 мкм (референтні значення – 6,7-7,7 мкм). Забарвлюються у рожевий колір із просвітленням у центрі, площа якого не перевищує 1/3 клітини. Такі еритроцити називають нормохромними. Якщо центральна бліда площа більше, ніж 1/3 діаметра клітини, еритроцит є гіпохромним.

Еритроцити з діаметром 7-8 мкм відносять до нормоцитів, 8,1- 10 мкм – до макроцитів, 11-12 мкм – до мегалоцитів, менше 6,7 мкм - до мікроцитів. Нормоцити (рис. 3) складають 68%, макроцити – 16,5%, мікроцити – 15,5% еритроцитів крові у нормі. Термін циркуляції еритроцитів 90-120 (140) діб.

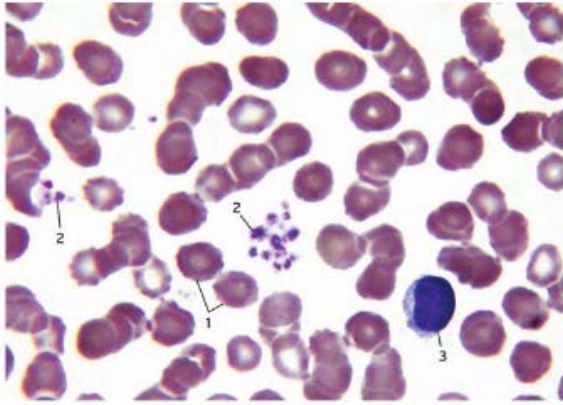


Рис. 3. Мазок периферичною крові (за Романовським - Гімзою, x1000). Формені елементи крові: еритроцити - без'ядерні округлі оксифільні клітини відносно однакового діаметра з просвітленням у центрі (1), тромбоцити (2) – фрагменти цитоплазми мегакаріоцитів, базофільно забарвлені, мають вигляд безструктурних елементів, лімфоцит середньо-цитоплазматичний (3) – різновид лейкоцитарного агранулоциту.

Молекула гемоглобіну складається з трьох основних частин [9]:

1. Гем. Молекула гемоглобіну має 4 гема, до складу якого входять чотири атома двовалентного заліза, оточені протопорфірином IX. Утворення протопорфірину IX починається з перетворення сукциніл-КоА в дельтаамінолевулінову кислоту. наступні проміжні продукти включають порфобіліноген, урпорфіріноген і копропорфірін. Зв'язування атома заліза з протопорфірином IX завершує реакцію синтезу гема. Гем однаковий у всіх видів гемоглобіну, на його частку припадає 4% сухої маси гемоглобіну. Гем забезпечує функціональну активність гемоглобіну.

2. Глобін складає 96% сухої маси гемоглобіну. Ця частина молекули гемоглобіну складається з двох пар поліпептидних ланцюгів, побудованих з амінокислот. Усі типи нормальних гемоглобінів містять по дві однакових альфа-ланцюги і розрізняються за другою парою поліпептидних ланцюгів, які і визначають вид гемоглобіну.

3. 2,3-ДФГ - фермент гліколізу, додатковий компонент, який скріплює молекулу гемоглобіну і прямо впливає на спорідненість гемоглобіну до кисню.

Близько 65% гемоглобіну синтезується в ядровмісних клітинах - попередників еритропоезу, інші 35% - в незрілих ретикулоцитах. На кінцевій стадії дозрівання ретикулоцит втрачає здатність синтезувати гемоглобін.

Анемія - патологічний процес, що характеризується зменшенням загальної кількості та зменшенням концентрації гемоглобіну в одиниці об'єму крові. В більшості випадків, за виключенням залізодефіцитних станів і таласемії, анемія супроводжується також зниженням вмісту еритроцитів в одиниці об'єму крові.

За даними ВООЗ близько 1,62 млрд. осіб у світі страждають на анемію, тобто майже 25% населення. Захворювання є найбільш поширеним у дітей дошкільного віку і невагітних жінок [18].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ анемією слід вважати зниження гемоглобіну нижче 130 г/л у чоловіків старше 15 років, нижче 120 г/л у невагітних жінок у віці старше 15 років, і нижче 110 г/л у вагітних жінок.

Анемії є дуже різноманітними за етіологією, патогенезом та клініко-гематологічними ознаками. Для вирішення стратегічних питань під час діагностики та при виборі схеми лікування анемії розрізняють за головним патогенетичним механізмом розвитку, а для полегшення діагностики використовують морфологічну класифікацію.

У клінічній практиці набули поширення дві класифікації анемії:

- Етіологічна та патогенетична класифікація, що базується на причинах та особливостях розвитку анемічного синдрому.
- Морфологічна класифікація, в основі якої лежать основні лабораторні еритроцитарні індекси.

Ці дві класифікації доповнюють одна одну, так як клінічне обстеження пацієнта з анемією включає в себе два першорядні напрямки:

- визначення морфологічного типу анемії;
- визначення причини анемії.

Основні лабораторні еритроцитарні індекси

MCV (середній об'єм еритроцитів)

Одиницею MCV є фемтолітри, або кубічні мікрометри (мкм³).

$MCV = (\text{Гематокрит (Ht) (\%)} / \text{кількість еритроцитів (у млн.)}) \times 10.$

Норма - 80-100 фл.

MCV - середній показник обсягу всієї популяції еритроцитів в діапазоні від 36 до 360 фл, тому, коли спостерігається змішаний анізоцитоз або виражений пойкилоцитоз, цей показник залишається в межах норми. У цьому випадку великого діагностичного значення набувають мікроскопічний аналіз морфології еритроцитів і аналіз гістограм. Хибне завищення MCV спостерігається при діабетичному кетоацидозі, гіпернатріємії, високому (більше $50 \cdot 10^9/\text{л}$) лейкоцитозі, ретикулоцитозі, наявності макроформ тромбоцитів, холодкових агглютинів; хибне зниження MCV - при наявності в крові шизоцитів або коагулопатії споживання [9].

MCH (середній вміст гемоглобіну в еритроцитах)

Цей показник прямо пропорційний кількості гемоглобіну та розмірам еритроцитів.

$MCH = (\text{Hb (г/дл)}/\text{кількість еритроцитів (у млн.)}) \times 10$.

Норма - 27-31 пг.

MCHC (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті)

Відображає співвідношення середньої концентрації гемоглобіну на одиницю об'єму еритроцитів. Вона визначається як відношення маси гемоглобіну до об'єму еритроцитів.

$MCHC = \text{Hb (г/л)}/\text{Ht (\%)} \cdot 100 (\%)$. Норма - 320-360 г/л.

RDW (показник різномірності еритроцитів за об'ємом)

Розрахунковий показник, який відображає ступінь анізоцитозу еритроцитів і є співвідношенням стандартного середньоквадратичного відхилення об'єму еритроцитів від середнього значення (SD) до показника середнього об'єму еритроцитів (MCV). В нормі RDW становить 11,5-14,5% і свідчить про наявність гомогенної за обсягом популяції еритроцитів (нормо-, мікро- або макроцитів). За умови змішаної популяції клітин - нормоцитів і мікроцитів або нормоцитів і макроцитів спостерігається збільшення RDW [9].

Класифікація анемії за етіологією та патогенезом (Л.І. Ідельсон, 1979)

I. Анемії, які обумовлені крововтратою.

1. Гостра постгеморагічна анемія.

2. Хронічна постгеморагічна анемія.

II. Анемії, що обумовлені порушенням кровотворення.

1. Анемії пов'язані з порушенням утворення гемоглобіну:

- а) залізодефіцитна анемія;
- б) анемія, яка зумовлена перерозподіленням заліза (при інфекції та запаленні);
- в) анемія, викликана порушенням синтезу або утилізації порфіринів;
- г) анемія, зумовлена порушенням синтезу гему і глобіну.

2. Анемії, пов'язані з порушенням синтезу ДНК або РНК (мегалобластні анемії).

3. Анемії, пов'язані з порушенням процесу поділу еритроцитів (дизеритропоетичні).

4. Анемії, пов'язані з пригніченням проліферації клітин кісткового мозку.

5. Анемії, пов'язані з заміщенням кровотворного кісткового мозку пухлинним процесом.

6. Анемії, пов'язані з порушенням продукції еритропоетину або появою інгібіторів до нього:

- а) анемії, зумовлені зниженням потреби в кисні (гіпотиреоз та інші ендокринні захворювання, голодування,);
- б) анемії, зумовлені підвищенням руйнуванням еритропоетину (червоноклітинна аплазія).

III. Анемії, пов'язані з підвищенням руйнування еритроцитів.

1. Спадкові гемолітичні анемії:

- а) обумовлені порушенням структури мембрани еритроцитів;
- б) обумовлені порушенням активності ферментів еритроцитів;
- в) обумовлені порушенням структури або синтезу гемоглобіну (таласемія, серпоподібноклітинна анемія).

2. Набуті гемолітичні анемії:

- а) обумовлені дією антитіл (імунні);
- б) обумовлені зміною структури мембрани еритроцитів внаслідок соматичної мутації (хвороба Маркіафави-Мікелі);

в) обумовлені механічним пошкодженням мембрани еритроцитів (маршова гемоглобінурія, при протезуванні клапанів серця, гемангіомах, ДВЗ-синдромі тощо);

г) обумовлені хімічним пошкодженням еритроцитів;

д) обумовлені дефіцитом вітамінів (В12, фолатів);

є) обумовлені руйнуванням еритроцитів паразитами (малярія, токсоплазмоз).

Морфологічна класифікація анемії базується на морфології еритроцитів, їх розмірі та характеристиках при забарвленні.

Морфологічна класифікація анемії

1) мікроцитарна (MCV становить <80 фл):

- залізодефіцитна анемія;
- таласемія;
- анемія хронічного захворювання (ревматоїдний артрит, лімфома Ходжкіна, хронічні інфекції, неопластичні стани);
- сідеробластна анемія (спадкова, отруєння свинцем).

2) нормоцитарна (MCV становить 80-100 фл):

- аліментарна анемія (дефіцит у їжі заліза, кобаламіну, фолієвої кислоти);
- анемія при нирковій недостатності;
- гостра постгеморагічна анемія;
- гемолітичні анемії (спадкові та набуті);
- анемія хронічного захворювання;
- апластичні анемії (ідіопатична, синдром Фанконі, мієлодиспластичний синдром);
- зовнішні причини: ліки, токсини, радіація, віруси, імунозалежні, інфільтрація кісткового мозку (метастази пухлин, лімфоми).

3) макроцитарна (MCV > 100 фл):

- мегалобластна анемія (дефіцит вітаміну В12 та/або фолієвої кислоти);
- вплив цитостатиків (гідроксісечовина, зидовудин, метотрексат);
- медикаментозна гемолітична анемія;
- мієлодиспластичний синдром;

- алкоголізм, захворювання печінки, гіпотиреоз;
- макроглобулінемія Вальденстрема;
- дефіцит міді;
- апластичні анемії;
- синдром Дауна;
- хронічне обструктивне захворювання легень.

Відповідно до значень показника МСН анемії поділяють на:

- Гіпохромні (МСН < 27 пг)
- Нормохромні (МСН 27-31 пг)
- Гіперхромні (МСН > 31 пг)

Ще одним інформативним лабораторним показником для диференціальної діагностики анемічних станів є ретикулоцити.

Ретикулоцити більші за розмірами, ніж зрілі еритроцити і містять ділянки РНК матеріалу. Суправітальне забарвлення виявляє ці ділянки у вигляді сіточки (рис. 4). В нормі в периферичній крові дорослої людини присутні 0,09-1,81% ретикулоцитів, $0,0-0,08 \cdot 10^6/\text{мкл}$. Ретикулоцитоз відображає підвищену регенераторну активність кісткового мозку і ступінь активності еритропоезу.

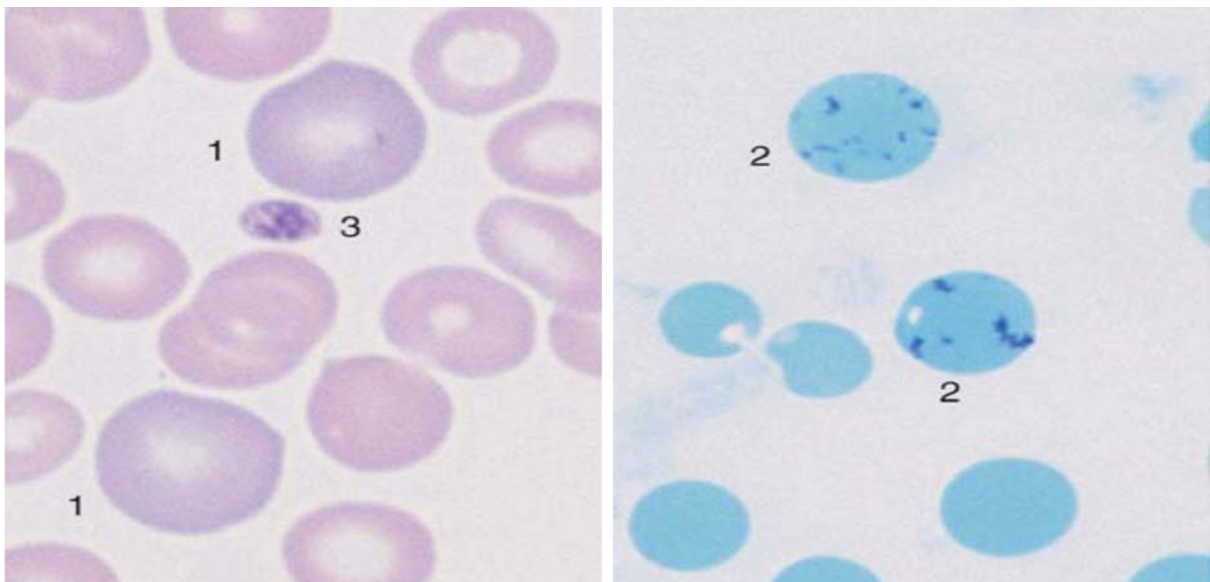


Рис. 4. Мазок периферичної крові. Еритроцити (1), ретикулоцити (2), тромбоцити (3).

До *гіперрегенераторних* анемії відносяться практично всі гемолітичні анемії, також ретикулоцитоз відзначається при постгеморагічній анемії, лікуванні препаратами еритропоетину. Збільшення фракції незрілих ретикулоцитів більше

ніж на 20% є чутливим індикатором успішної трансплантації кісткового мозку і часто передує підвищенню кількості нейтрофілів. Високі значення ретикулоцитів і Ht у спортсменів при проведенні допінгового контролю можуть свідчити про прийом еритропоєтину [9].

При *гіпорегенераторних* анеміях відмічається ретикулоцитопенія (менше ніж 0,5%), що відображає пригнічення еритропоезу і спостерігається при апластичній, В12-дефіцитній анемії, парціальній червоноклітинній аплазії, при метастазах раку в кістковий мозок, лейкозах, мієлодиспластичних синдромах, при пароксизмальній нічний гемоглобінурії та низькій концентрації еритропоєтину [9]. Слід зазначити, що гіпорегенераторні анемії через дефіцит заліза або вітаміну В12 можуть швидко трансформуватися у гіперрегенераторні через 5-7 діб патогенетичного лікування (так званий "ретикулоцитарний криз").

Класифікація анемії за ступенем тяжкості (класифікація ВООЗ)

- легка (Hb 130/120-110);
- середньої тяжкості (Hb 109-80 г/л);
- тяжка (Hb менше 80 г/л).

Діагностика анемії будується на поєднанні традиційних клінічних, морфологічних, лабораторних, біологічних і інструментальних методів дослідження.

Диференційну діагностику анемії можна розділити на два етапи. На початковому етапі діагностичного пошуку основною метою є визначення патогенетичного варіанту анемії, тобто основного механізму, який зумовив зниження рівня гемоглобіну в даному конкретному випадку. На цьому етапі найважливішим є правильне трактування даних лабораторного дослідження. На наступному етапі основним завданням лікаря є діагностика патологічного процесу, що лежить в основі анемічного синдрому, тобто виявлення причини анемії у даного пацієнта.

Мікроцитарні анемії

До мікроцитарних анемії відносяться залізодефіцитна анемія (ЗДА), частина анемії хронічних запальних захворювань (АХЗ) та таласемії.

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ

ЗДА продовжує залишатися актуальною проблемою в світі. В структурі всіх анемії її доля становить близько 80%, а в Україні – до 95 %. У 2018 році в Україні було зареєстровано 287 тисяч випадків ЗДА. Частота виникнення дефіциту заліза залежить від статі і віку. У жінок дефіцит заліза спостерігається частіше, ніж у чоловіків: у репродуктивному віці клінічні прояви ЗДА мають 22 та 5-10% відповідно [13]. Частота ЗДА серед усіх анемії вагітних жінок становить 85-90% (ВООЗ, 2017).

Розвиток дефіциту заліза завжди є вторинним і для розуміння істинних причин захворювання потрібен скрупульозний клінічний і лабораторний аналіз стану пацієнта. Успіх лікування залежить від правильної та своєчасної діагностики, тому лікар повинен мати чіткі критерії для проведення диференційної діагностики ЗДА.

Залізо є найважливішим кофактором ферментів в мітохондріальному дихальному ланцюзі, в цитратному циклі, в синтезі ДНК, грає важливу роль в зв'язуванні і транспорті кисню гемоглобіном і міоглобіном; білки, що містять залізо необхідні для метаболізму колагену, катехоламінів, тирозину, продукції інтерлейкінів, Т-кілерів, Т-супресорів та ін. [10].

В організмі дорослої людини міститься 4-6 г заліза (50 мг/кг маси у чоловіків і 35 мг/кг у жінок). Все залізо, яке міститься в організмі, умовно розділяють на:

- функціональне - входить до складу еритрокаріоцитів кісткового мозку і циркулюючих еритроцитів, ферментів і міоглобіну;
- транспортне - пов'язане з трансферинном;
- депоноване - пов'язане з феритином і гемосидерином;
- залізо, яке утворює лабільний пул.

Найбільша частина (65-70%) заліза міститься в гемоглобіні еритроцитів, приблизно 10% знаходиться у м'язах (міоглобін) та в формі циркулюючого феритину, близько 0,1% припадає на трансферин і 0,5% – на ферменти (цитохроми і пероксидази). Основна кількість заліза, яка необхідна організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції із старіючих

еритроцитів [10]. Цей процес здійснюється за допомогою ферропортину, дуоденального транспортеру двовалентних металів (DMT-1). Фізіологічні втрати заліза з біологічними рідинами і злущеним епітелієм шлунково-кишкового тракту щодня складають близько 1 мг заліза [6].

З їжею в середньому надходить 15-20 мг заліза, але абсорбується лише 1–2 мг в гемовій (продукти тваринного походження, близько 40% всього заліза) та негемовій (фрукти, овочі, насіння, горіхи, до 60% всього заліза) формі. В їжі залізо, в основному, знаходиться в окисленому стані (Fe^{3+}) і входить до складу білків або солей органічних кислот. У шлунку під дією соляної кислоти відбувається часткова іонізація заліза з утворенням його закисної двовалентної форми (Fe^{2+}). Тільки в цій формі залізо всмоктується в кишечнику, переважно в дванадцятипалій і проксимальній частині порожньої кишки [6].

Основним регулятором метаболізму заліза є гепсидин, який відповідає за захоплення заліза в кишечнику та вихід його з деградуючих еритроцитів і макрофагів.

Абсорбоване двовалентне залізо може бути або збережено в межах клітини у формі феритину (ФР), або перенесено через базолатеральну мембрану ентероцитів в кров за допомогою феропортину [10]. Далі під дією мідьвмісного ферменту фероксидази (церулоплазміну) залізо окислюється до Fe^{3+} і зв'язується з трансферином (ТФ). В складі ТФ залізо потрапляє по системі ворітної вени в печінку і далі до кісткового мозку та інших органів, де використовується для синтезу залізовмісних білків, насамперед гемоглобіну, або депонується у формі ФР. Кожна молекула ТФ може зв'язувати дві молекули тривалентного заліза. В нормі ТФ насичений залізом не в повному обсязі, а приблизно на 30% [6].

Залізо надходить до клітини шляхом взаємодії комплексу Fe^{3+} -трансферин з мембранними трансфериновими рецепторами, які експресується більшістю клітин організму, але переважно (80%) еритропоетичними клітинами. Молекула ТФ приєднується до зовнішнього кінця рецептору, після чого поглинається клітиною шляхом ендоцитозу [10]. Екстрацелюлярна частина трансферинових рецепторів вивільняється з поверхні клітин-попередників еритроцитів при їх

дозріванні, залишається в циркуляції і представляє собою розчинний фрагмент - розчинний рецептор трансферину (soluble transferrin receptor - sTfr).

Щільність sTfr на поверхні еритропоетичних клітин підвищується в процесі їх розвитку до ретикулоцитів. Показник sTfr відображає оновлення еритроїдних клітин, яке визначається швидкістю проліферації і потребою в залізі. В умовах залізодефіциту рівень циркулюючих sTfr збільшується внаслідок високої потреби в залізі, необхідного для еритропоезу [15].

Основними формами депонованого заліза є феритин і гемосидерин.

Феритин - основне депо заліза в організмі людини. Найбільша його кількість міститься в клітинах печінки, селезінки та кісткового мозку, де інтенсивно здійснюються процеси проліферації, визрівання та деградації еритроцитів. У невеликій концентрації ФР виявляється у сироватці крові, де виконує важливу функцію транспорту заліза від ретикулоендотеліальних до паренхіматозних клітин печінки. Сироватковий ФР складає близько 15-20% загального заліза і його рівень у здорової людини завжди пропорційний запасам заліза в організмі [10].

Гемосидерин утворюється при розщепленні гема в сідеробластах і є похідним феритину з більш високою концентрацією заліза. Гемосидерин виявляється в макрофагах кісткового мозку, селезінки, купферовських клітинах печінки. В організмі він присутній в основному при надмірному відкладенні заліза [6].

Клініка ЗДА

Клінічні симптоми при ЗДА складаються з проявів анемічного і сидеропенічного синдромів та залежать від ступеню тяжкості анемії, віку і статі. Чоловіки переносять ЗДА гірше за жінок, а люди похилого віку – тяжче за молодих.

Низький рівень Нb призводить до розвитку гемічної гіпоксії внутрішніх органів і тканин. Основними скаргами хворих є загальна слабкість, швидка стомлюваність, біль в області серця, головний біль та запаморочення, зниження пам'яті, синкопальні стани, особливо в задушливих помешканнях, дратівливість,

знервованість, плаксивість, задишка, блідість шкіри і слизових оболонок, зниження АТ, тахікардія [7].

У хворих з легким перебігом ЗДА можуть переважати клінічні ознаки сидеропенічного синдрому – прояви тканинного дефіциту заліза. Типовим симптомом є пов'язана з дефіцитом міоглобіну і ферментів тканинного дихання м'язова слабкість. У дітей і підлітків залізодефіцит супроводжується затримкою росту і фізичного розвитку. Внаслідок ослаблення м'язового апарату сфінктерів з'являються імперативні позиви на сечовипускання, неможливість утримувати сечу під час сміху, при кашлі, а у дітей іноді спостерігають нічне нетримання сечі (енурез) [4].

Також характерними є сухість і лущення шкіри, виникнення тріщин на стопах, долонях тощо. У 10–15% хворих зустрічаються тріщини в куточках рота, так звані «заїди» (ангулярний хейліт); ерозії (ангулярний стоматит), збільшується частота розвитку пародонтозу і карієсу. Глосит у хворих на ЗДА відмічається рідко (близько 10% випадків). Волосся внаслідок дефіциту заліза стає тьмяним і ламким («січеться»), рано сивіє і посилено випадає. У 20–25% хворих на ЗДА відзначають зміни нігтів: стоншення, ламкість, поперечна посмугованість. Койлоніхія (ложкоподібна увігнутість нігтів) є ознакою тривалого та глибокого дефіциту заліза [4].

У частини хворих виникає перекручення нюху (пристрасть до незвичайних запахів: бензину, гасу, газетного паперу, мазуту, ацетону, лаків тощо). Перекручення смаку (*pica chlorotica*) частіше зустрічаються в дітей, підлітків, вагітних жінок і проявляється у бажанні до поїдання чого-небудь неїстівного або малоїстівного (земля, крейда, вугілля, глина, лід, крохмаль, сире тісто, фарш, крупи, насіння). Нерідко в хворих з'являється прагнення до гострої, солоної, кислої або пряної їжі. Ці симптоми зазвичай швидко зникають після призначення препаратів заліза [3].

Дефіцит заліза супроводжується розвитком хронічного атрофічного риніту, атрофічного фарингіту, схильністю до розвитку хронічного атрофічного трахеїту та бронхіту. У 1908 р. У. Ослером був описаний «симптом синіх склер» -

синювате забарвлення склер пов'язане з порушенням гідроксилування проліну і лізину, що призводить до порушень синтезу колагену [4].

Приблизно у 5% хворих на ЗДА, частіше у жінок, відзначається сидеропенічна дисфагія (синдром Пламмера-Вінсона) - сухість слизової оболонки стравоходу, її атрофія, спастичний стан верхнього відділу стравоходу призводять до утруднення проходження їжі стравоходом, особливо сухої їжі. Внаслідок тривалого дефіциту заліза та порушення тканинного дихання у пацієнтів розвивається атрофічний гастрит зі зниженням шлункової секреції, зменшується активність панкреатичних ферментів [3].

Також дефіцит заліза супроводжується зниженням рівня лізоциму, лізинів, комплементу та деяких імуноглобулінів, що призводить до порушення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів і клітинного імунітету (зниження кількості Т- і В-лімфоцитів). Ці зміни асоціюються зі збільшенням інфекційної захворюваності у пацієнтів із ЗДА, особливо у дітей та підлітків [3].

Причини ЗДА

- підвищена втрата заліза (хронічні крововтрати; спортсмени, регулярне донорство)
- порушення всмоктування заліза (целиакія, хронічний гастрит (хелікобактер-позитивний і атрофічний гастрит в поєднанні з В-12 дефіцитною анемією, хвороба Крона, лімфома шлунка, прийом антацидів та інгібіторів протонної помпи, гастректомія, шлунково-кишкові анастомози, бариатрична хірургія, хронічна ниркова недостатність);
- підвищена потреба у залізі (II і III семестр вагітності, лактація, період інтенсивного росту і статевого дозрівання у дітей);
- порушення транспорту заліза;
- аліментарна недостатність (вегетаріанська або веганська дієта, голодування, низький соціально-економічний статус, незбалансоване харчування, зловживання алкоголем, люди похилого віку, мігранти).

Кровотечі з шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є причиною близько половини випадків ЗДА, особливо у чоловіків похилого віку та жінок у постменопаузальному періоді. Втрата кожного мілілітра крові (при рівні

гемоглобіну 150 г/л) супроводжується втратою 0,5 мг заліза. Така крововтрата часто буває безсимптомною, тому виявлення ЗДА вимагає проведення повного обстеження ШКТ, насамперед для виключення пухлинних новоутворень [7].

Етіологія кровотечі з шлунково-кишкового тракту

- ✓ Езофагіт
- ✓ Варикозно розширені вени стравоходу
- ✓ Пептична виразка
- ✓ Лікування нестероїдними протизапальними засобами
- ✓ Рак шлунку
- ✓ Запальні захворювання кишечника
- ✓ Ангіодисплазія
- ✓ Рак товстого кишечника
- ✓ Доброякісні поліпи кишечника

Частою причиною ЗДА у жінок є меноррагії (рясні менструації, дисфункціональні маткові кровотечі в пре- і менопаузі, ендометріоз, міома матки та ін.).

Інші причини хронічної крововтрати:

- захворювання нирок та сечовивідних шляхів з гематурією (хронічний гломерулонефрит, сечокам'яна хвороба, полікістоз, туберкульоз, амілоїдоз нирок, ІgА-нефропатія (хвороба Бурже), хвороба Маркіафаві, гіпернефрома, рак сечового міхура);
- носові кровотечі у пацієнтів з геморагічними синдромами (тромбоцитопенічна пурпура, тромбоцитопатія, гемофілія, хвороба Рандю-Ослера);
- захворювання легень, що супроводжуються кровохарканням (туберкульоз, рак легень, легеневий гемосидероз, синдром Гудпасчера).

ЗДА, пов'язані з порушенням транспорту заліза виникають при зниженні в крові рівня ТФ. Подібні стани можуть виникати при гіпопротеїнемії різного генезу (нефротичний синдром, печінкова недостатність, синдром мальабсорбції, аліментарна недостатність), при яких знижується рівень не тільки альбуміну, а

також глобулінів, до яких відноситься трансферин. Виражене зниження концентрації ТФ може носити генетичний характер.

Основні групи ризику ЗДА:

- Немовлята та діти до 2-х років
- Підлітки та дорослі: спортсмени, регулярні донори крові
- Жінки у пременопаузальному періоді, які мають менорагію та дотримуються вегетаріанської дієти
- Всі пацієнти старше 65 років
- Пацієнти будь-якого віку: низький соціально-економічний статус, відсутність збалансованого харчування, недостатнє харчування.

Картина периферичної крові при ЗДА

Для ЗДА характерна наявність гіпохромної мікроцитарної анемії. При оцінці мазка крові звертає на себе увагу гіпохромія еритроцитів з вираженим центральним просвітленням, зустрічаються еритроцити у вигляді перстнів (анулоцити). Типовим є зниження еритроцитарних індексів: MCV менше 80 фл, MCH менше 27 пг, MCHC менше 30 г/дл. Ці індекси повинні інтерпретуватися з урахуванням оцінки показника гетерогенності еритроцитів за об'ємом - RDW. Цей показник при ЗДА збільшується за рахунок переважання мікроцитів.

Кількість лейкоцитів і тромбоцитів при ЗДА залишається в межах норми. ШОЕ частіше буває нормальною, але при тяжкій анемії спостерігається прискорення [6]. Вміст ретикулоцитів при ЗДА нормальний, їх збільшення спостерігається на 5-7-й день при патогенетично обґрунтованому лікуванні (ретикулоцитарний криз).

Показники метаболізму заліза

Для диференційної діагностики залізодефіцитного стану в першу чергу проводять дослідження вмісту заліза в сироватці. Важливим є виконання цього дослідження до призначення хворим препаратів заліза і проведення гемотрансфузій.

У пацієнтів із ЗДА спостерігається зменшення *вмісту заліза в сироватці крові* (в нормі у чоловіків і жінок 14-32 мкмоль/л і 11-29 мкмоль/л відповідно).

Загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові (ЗЗЗС) відображає резервну «незаповнену» залізом ємність транспортного білка - трансферину. При ЗДА, на відміну від інших типів гіпохромних анемії, завжди спостерігається підвищення ЗЗЗС (норма 30-85 мкмоль/л) та латентної залізов'язуючої здатності сироватки (різниця між показниками ЗЗЗС і сироваткового заліза) (норма менше 47 мкмоль/л).

При ЗДА знижується (менше 20%) показник *насичення трансферину залізом* (співвідношення заліза сироватки сироваткового заліза до ЗЗЗС).

Традиційним критерієм абсолютного залізодефіциту вважають зменшення рівня феритину в сироватці крові <15-30 мкг/л. При значеннях показника більше 100 мкг/л діагноз ЗДА можна виключити [15].

Обов'язковим етапом обстеження хворого на ЗДА є з'ясування її причин.

Інструментальне обстеження хворого на ЗДА починається з проведення езофагогастроуденоскопії (ЕГДС). Виявлені езофагіт, ерозії чи пептична виразка не виключають проведення нижньої ендоскопії, оскільки у 10-15% пацієнтів одночасно співіснують дві патології ШКТ.

Застосування колоноскопії має переваги, тому що цей метод дозволяє виявити ангіодисплазію і провести біопсію ураженої ділянки. Однак іригоскопія з подвійним контрастуванням барієм є альтернативним методом, в поєднанні або без проведення ректороманоскопії, особливо, якщо ресурси для проведення колоноскопії обмежені чи відсутні [7].

Якщо у хворого відмічається залежність анемії від переливань крові, імовірною причиною розвитку анемічного синдрому може бути ангіодисплазія, що потребує проведення ентероскопії. Проведення рентгенологічного або радіоізотопного дослідження тонкого кишечника насамперед показано пацієнтам, які мають клінічні симптоми хвороби Крона.

«Золотими» стандартами діагностики інфекції *Helicobacter pylori* є проведення дихального тесту на сечовину (^{13}C або ^{14}C) або визначення антигену Hp у калі (на основі моноклональних антитіл). При підозрі на целиакію проводять серологічні дослідження (антитіла IgG до тканинної трансглютамінази і деамідірованих пептидів гліадину) [15].

Аналіз випорожнень на приховану кров не включають в план обстеження хворого на ЗДА, бо метод є нечутливим, неспецифічним і не має діагностичної цінності щодо з'ясування причин анемії [7].

Близько 1% пацієнтів із ЗДА мають злоякісне утворення нирок, тому аналіз сечі для скринінгу гематурії є обов'язковим. При наявності гематурії проводять УЗД обстеження органів сечовидільної системи з подальшою внутрішньовенною урографією та комп'ютерною томографією за необхідності.

Всім жінкам із ЗДА виконується УЗД органів малого таза з подальшим оглядом гінеколога [7].

Лікування

Лікування ЗДА проводять пероральними препаратами заліза (добова доза – 100-200 мг елементарного заліза). Парентеральні препарати заліза рекомендовані тільки у разі клінічно доведеної непереносимості пероральних засобів, наявності синдрому мальабсорбції, при загостренні пептичної виразки, неспецифічному виразковому коліті, станах після резекції шлунка і тонкого кишечника [3].

Курс терапії пероральними препаратами заліза повинен мати достатню тривалість. Перший етап лікування закінчується за умови повного відновлення Hb, еритроцитів та гематокриту.

Критеріями ефективного лікування хворих на ЗДА є підвищення рівня гемоглобіну на 20 г/л через 3 тижні терапії [15]. Після нормалізації Hb препарати заліза призначають ще протягом 3 місяців з метою насичення депо заліза і відновлення його запасів, що контролюється за рівнем ФР в сироватці крові. Після насичення депо заліза, дозу препаратів зменшують до 30-60 мг на добу. Якщо джерело крововтрати неможливо усунути, то прийом препаратів заліза регулярно повторюють під контролем показників метаболізму заліза і периферичної крові [7].

Можливими причинами недостатньої ефективності лікування препаратами заліза можуть бути помилковий діагноз, наявність супутньої патології, яка супроводжується масивними втратами заліза (приховані крововтрати, глистяні інвазії), порушення всмоктування, недостатня доза і нерегулярний прийом препаратів заліза.

Таласемія

У крові дорослої людини розрізняють кілька фракцій гемоглобіну, які відрізняються одна від одної амінокислотним складом поліпептидних ланцюгів глобіну. Основною фракцією Hb здорової дорослої людини є HbA. Ця фракція становить близько 96% всього гемоглобіну [4]. У молекулі HbA є 2 поліпептидних α -ланцюги і 2 β -поліпептидних ланцюги. Крім основного HbA в крові дорослої здорової людини визначається також HbA₂. Він становить 2,5% від усього гемоглобіну, має 2 α - і 2 δ -ланцюги. Приблизно 1.5% всього гемоглобіну припадає на частку HbF (фетальний, ембріональний гемоглобін), який містить 2 α - і 2 γ -ланцюги. Фетальний гемоглобін характерний для ембріонального кровотворення і новонароджених, а наприкінці першого року життя він майже весь замінюється на HbA. Проте невелика кількість фетального гемоглобіну все ж міститься в крові дорослої людини [4].

Таласемії - спадкові гемолітичні анемії, зумовлені порушенням синтезу поліпептидних ланцюгів глобіну внаслідок делеції генів, що кодують синтез гемоглобіну. За синтез α -ланцюга глобіну відповідальні 4 гени, що розташовані в 16 хромосомі. Синтез β -ланцюга глобіну контролюється геном, локалізованим в 11 хромосомі. Внаслідок генетичних дефектів розвивається дефіцит мРНК і порушується синтез поліпептидних ланцюгів гемоглобіну. Дефект синтезу може спостерігатися в будь-якому поліпептидному ланцюзі (α , β , γ , δ), при цьому синтез одного ланцюга різко знижується або зникає, а інші ланцюги синтезуються в надлишку, піддаються агрегації на мембрані еритроцитів. Це призводить до руйнування еритроцитів переважно в селезінці та розвитку гемолітичної анемії [4].

Таласемії частіше зустрічаються серед жителів узбережжя Середземного моря, Центральної та Східної Африки, Близького і Середнього Сходу, Південної Азії, Північного Кавказу, Закавказзя, у афроамериканців.

β -таласемія є найбільш поширеною формою таласемії і характеризується зниженням або повним припиненням синтезу β -поліпептидних ланцюгів, наслідується за аутосомно-домінантним типом. Існують дві форми β -таласемії – гомо- та гетерозиготна.

Гомозиготна форма β -таласемії (велика таласемія, анемія Кулі) - важке захворювання, спостерігається у дітей гомозигот, тобто при спадковій передачі захворювання від обох батьків. Клінічна симптоматика гомозиготної β -таласемії проявляється вже наприкінці першого року життя у вигляді тяжкої прогресуючої гемолітичної анемії. У дітей спостерігається загальна слабкість, запаморочення, задишка і серцебиття, особливо при фізичному навантаженні. Батьки помічають відставання дитини в рості, фізичному і статевому розвитку. Часто спостерігається жовтяниця, гепато- та спленомегалія. Також характерна деформація черепа: тім'яні і потиличні горби стають різко вираженими, череп набуває квадратної форми. При найбільш важкому перебігу захворювання тривалість життя невелика - діти помирають наприкінці першого або другого року життя [4].

При малій формі β -таласемії, на відміну від великої форми клінічні прояви можуть бути відсутніми і на перший план виходить лабораторна діагностика. Як і у хворих на ЗДА, у пацієнтів з β -таласемією спостерігається гіпохромна мікроцитарна анемія, RDW в нормі або трохи підвищений, нормальна кількість лейкоцитів і тромбоцитів [5].

β -таласемія характеризується морфологічними змінами еритроцитів – мішеньоподібні, з базофільною зернистістю. Показники сироваткового заліза і ФР підвищені, а ЗЗЗС знижена.

Однією з головних відмінностей є результати електрофорезу Hb: для β -таласемії показовим є підвищений вміст HbA₂. При дослідженні кісткового мозку виявляють нефективний гіперпластичний еритропоез як наслідок накопичення α -глобуліну [5].

Анемія хронічних захворювань

Анемію, що розвивається при хронічних інфекціях, запальних процесах, злоякісних пухлинах і триває більше місяця називають анемією хронічних захворювань (АХЗ) (Dallman P.R. et al., 1984). АХЗ займає в світі друге за поширенням місце після ЗДА, особливо у пацієнтів похилого і старечого віку [13].

Таблиця 1. Захворювання, які супроводжуються розвитком АХЗ

Група захворювань	Приклади
Гострі інфекції	Сепсис, пневмонія, затяжний септичний ендокардит, перитоніт
Хронічні інфекції	Туберкульоз, остеомієліт, хронічний пієлонефрит, абсцес легень
Хронічні запальні захворювання з імунотоксичним патогенезом	Ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, геморагічний васкуліт та інші васкуліти, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, хронічний гепатит, саркоїдоз
Злоякісні пухлини	Метастатична карцинома, гемобластози, метастази в кістковий мозок
Порушення функції нирок	Гостра або хронічна ниркова недостатність, пацієнти на гемодіалізі
Інші захворювання	Гіпотиреоз, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність

Патогенез АХЗ може дещо відрізнятися залежно від специфіки первинного процесу. Основними механізмами анемії (Cullis J.O., 2011, Nemeth E., 2004) при АХЗ є:

- безпосереднє пригнічення диференціації і проліферації клітин еритроїдного паростку шляхом підвищення утворення вільних радикалів сусідніми макрофагоподібними клітинами;
- зниження продукції еритропоєтину в нирках;
- зниження чутливості еритропоєзу до еритропоєтину як наслідок зменшення експресії відповідних рецепторів на мембрані клітин-попередників;
- розвиток функціонального дефіциту заліза внаслідок фіксації заліза в ретикуло-ендотеліальній системі при достатніх запасів заліза в депо;
- скорочення часу життя еритроцитів.

Метаболізм заліза при АХЗ

Основними цитокінами, що відіграють важливу роль у патогенезі АХЗ є інтерлейкіни (ІЛ) - ІЛ-1 і ІЛ-6, фактор некрозу пухлини (TNF- α) та інтерферон (INF) γ . ІЛ-1 стимулює синтез лактоферину, який зв'язує залізо з більшою афінністю, ніж ТФ [17]. Залізо, зв'язане з лактоферином, захоплюється макрофагами і зберігається у вигляді ФР, ускладнюючи сполучення заліза з

еритроїдними клітинами. INF- γ підвищує експресію транспортного білка - двовалентного металотранспортера DMT-1, внаслідок чого збільшується поглинання заліза макрофагами [17].

Прозапальні цитокіни IL-1 та IL-6 збільшують експресію гепсидину гепатоцитами та макрофагами (Rivera S., 2005). Гепсидин є гострофазовим білком та має властивості універсального гуморального негативного регулятора метаболізму заліза в організмі. Гепсидин блокує експресію білка феропортину на мембрані клітин - депо заліза (ентероцитів, гепатоцитів, макрофагів) [14]. Феропортин відповідає за транспорт заліза з клітки в кров - зменшення його вмісту сприяє зниженню вивільнення заліза з депо і розвитку гіпоферемії. Синтез гепсидину посилюється при запаленні і в умовах перевантаження залізом (Nemeth E., Ganz T., 2009). Таким чином, при АХЗ сумарні біологічні ефекти гепсидину спрямовані на зменшення кількості заліза за рахунок зниження всмоктування заліза в тонкій кишці і внаслідок його секвестрації в макрофагах, гепатоцитах. В результаті обмежується доступність заліза для еритропоезу, виникає функціональна недостатність заліза, акумуляція його у макрофагах, депо (Park C.H., 2001; Demirag M.D., 2009).

Метаболізм еритропоетину та еритропоез при АХЗ

IL-1 та TNF- α інгібують продукцію еритропоетину, що зумовлює зменшення числа еритроїдних попередників у кістковому мозку. Доведено безпосереднє гальмування еритропоезу цитокінами – INF- γ , TNF- α та IL-1 (Mohandas N., 2008). Внаслідок дії цих цитокінів знижується експресія рецепторів для еритропоетину та фактора росту стовбурових клітин. В умовах низької концентрації еритропоетину гепсидин також має інгібуючий вплив на еритропоез. Все це веде до гальмування продукції еритроїдних попередників.

Тривалість життя еритроцитів у хворих з АХЗ скорочується до 60–90 діб. TNF- α сприяє активації макрофагів, що зумовлює прискорене руйнування еритроцитів у процесі еритрофагоцитозу [17].

Діагностика АХЗ

Клінічні прояви АХЗ значною мірою залежать від основного захворювання, а ступінь її тяжкості — від тривалості й вираженості хронічної патології та активності імунологічного процесу.

Зазвичай у більшості хворих з АХЗ виявляють нормохромну нормоцитарну (МСV в межах 80-100 фл) анемію легкого або середнього ступеню тяжкості [17]. Реакція кісткового мозку на АХЗ є неадекватною і анемія часто набуває характеру гіпорегенераторної - відсутня гіперплазія еритроцитарного паростку та знижена кількість ретикулоцитів.

У частини хворих з тяжким функціональним дефіцитом заліза АХЗ має мікроцитарний та гіпохромний характер, що вимагає диференціальної діагностики із ЗДА [14].

Для проведення цієї діагностики доцільно визначення основних показників метаболізму заліза (табл. 2).

Таблиця 2. Диференційна діагностика АХЗ, ЗДА та їх поєднання.

Показник	АХЗ	ЗДА	Поєднання АХЗ і ЗДА
Сироваткове залізо	N/↓	↓	↓
ЗЗЗС	↓/N	↑	↓
Насичення трансферину	↓	↓	↓
Феритин	N/↑	↓	↓/N
Розчинний рецептор трансферину (sTfR)	N	↑	N/↑
Гострофазові білки (С-реактивний протеїн, гаптоглобін та ін.)	↑	N	↑

Рівень заліза сироватки крові і насиченість ТФ залізом у пацієнтів з АХЗ зазвичай знижені, як і при ЗДА. Натомість показник ЗЗЗС, що завжди високий у хворих на ЗДА, при АХЗ знижується [14].

Найбільш специфічним тестом для диференціальної діагностики залишається визначення рівня феритину: В умовах запалення його вміст як гострофазового білка підвищується, що знижує його інформативність як критерію абсолютного дефіциту заліза. Зазвичай концентрація ФР в сироватці пацієнтів з АХЗ висока. Однак, в умовах одночасного розвитку абсолютного дефіциту заліза, рівень ФР може знаходитися на нижній межі норми [1]. Вміст

ФР >200 мг/мл дозволяє виключити істинний дефіцит заліза у пацієнтів з АХЗ (Skikne B.S., 2008). У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю абсолютний дефіцит заліза діагностують при рівні феритину <100 мкг/л. Наявність функціонального ЗД діагностується при поєднанні у хворих вмісту ФР 100-299 мкг/л та зниження НТЗ <20 % [14]. Концентрація sTFR при АХЗ частіше зберігається у межах норми. У пацієнтів з АХЗ та високим вмістом феритину виявляють низький рівень sTFR.

Лікування АХЗ

Адекватне лікування основного захворювання є найбільш ефективним способом корекції АХЗ. Оскільки гепсидин блокує всмоктування заліза в кишечнику, лікування АХЗ пероральними препаратами заліза неефективно. Внутрішньовенне введення препаратів заліза призначають тільки у випадках доведеного при АХЗ дефіциту заліза та низькому рівні НТЗ і ФР [17].

У хворих з АХЗ обґрунтовано застосування засобів, що підсилюють еритропоез - рекомбінантного ЕПО (рЕПО). Патогенетичний ефект рЕПО полягає у протидії антипроліферативному впливу цитокінів, стимуляції захоплення заліза і синтезу гема в еритроїдних попередниках. Позитивна відповідь на терапію рЕПО спостерігається у 25% хворих з АХЗ при мієлодиспластичному синдромі, у 80% пацієнтів з множинною мієломою та у 95% пацієнтів з ревматоїдним артритом та хронічними захворюваннями нирок (ХЗН). Рекомендовано визначати концентрацію ендogenous ЕПО до початку лікування. Якщо вона перевищує 500 МО/мл, імовірність ефективного використання рЕПО невелика [1].

рЕПО призначають у дозі 100-150 од/кг 3 рази на тиждень підшкірно. При підвищенні рівня Нв більше ніж на 20 Од на добу, дозу рЕПО зменшують на 50%. Якщо протягом 6 тижнів відповіді на лікування рЕПО немає, дозу препарату збільшують наполовину. Метою лікування та критерієм відміни препарату є досягнення концентрації гемоглобіну в крові не нижче 120 г/л [14]. Також використовуються пролонговані препарати ЕПО – метоксіполіетіленгліколь-епоегін бета, який вводиться підшкірно 1-2 рази на місяць. Доза підбирається індивідуально за показниками крові, ваги, рівня АТ, стану хворого, супутньої

патології – від 100 мкг до 360 мкг на добу. При лікуванні рЕПО може розвинутися функціональний дефіцит заліза, тому перед застосування рЕПО або через 2 – 3 тижні від початку терапії призначають препарати заліза внутрішньовенно.

У пацієнтів з ХЗН препарати заліза рекомендовано призначати до початку терапії рЕПО для поповнення депо. Показаннями для призначення парентеральних препаратів заліза пацієнтам з ХЗН, що не знаходяться на гемодіалізі, є наявність у них лабораторних критеріїв абсолютного дефіциту заліза - рівень НТЗ <20% та ФР <100 мкг/л [14].

Нормоцитарні анемії

До групи нормоцитарних анемії входять гостра постгеморагічна, гемолітичні та апластичні анемії, анемії при гемобластозах, більшість АХЗ.

Гостра постгеморагічна анемія

Гостра постгеморагічна анемія (ГПА) розвивається в результаті значної зовнішньої чи внутрішньої кровотечі (поранення, травма, операція, шлунково-кишкова кровотеча та ін.). При повторних незначних кровотечах анемія з'являється тільки після виснаження запасів ендogenousого заліза.

Основними компенсаторними механізмами, спрямованими на відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), є спазм периферичних судин і аутогемоділюція, обумовлена надходженням внутрішньоклітинної рідини в інтерстицій, а потім в судинне русло [4]. В результаті ОЦК після незначної крововтрати (менше 30%) відновлюється через 1-2 доби. Після відновлення об'єму плазми в результаті пов'язаного з крововтратою зменшення рівня еритроцитів і гемоглобіну розвивається анемія. Це призводить до підвищення секреції еритропоетину, що стимулює проліферацію клітин-попередників еритроцитів в кістковому мозку. Гіперплазія еритроїдного паростка за даними мієлограми спостерігається через 3-5 днів після кровотечі. Продукція еритроцитів при гострій постгеморагічній анемії може збільшуватися не більше ніж в 3 рази [9]. Це обумовлено тим, що мобілізація заліза, необхідного для еритропоезу, відбувається з пулу заліза запасів (феритину і гемосидерину).

Виразність клінічної симптоматики при ГПА залежить від швидкості і об'єму кровотечі. Менше значення мають інші чинники (наявність і характер супутніх захворювань, стан серцево-судинної системи, вік, стан харчування і емоційний статус пацієнта).

Якщо ГПА є наслідком прихованої внутрішньої кровотечі у лікаря виникають певні труднощі на етапі ранньої діагностики. Це пов'язано з тим, що зміни в периферичній крові можна виявити тільки через кілька годин від початку кровотечі. Основними диференційно-діагностичними критеріями є клінічні ознаки – запаморочення, прогресуюча артеріальна гіпотензія, тахікардія, холодний піт, сильна загальна слабкість, втрата свідомості. Частота пульсу у пацієнта більше 100 ударів на хвилину і систолічний артеріальний тиск менше 100 мм рт. ст. свідчать про втрату не менше 0,5 л крові. В залежності від об'єму кровотечі у хворого можуть спостерігатися прояви геморагічного шоку (при крововтраті більше 2-2,5 л).

Дані аналізу крові необхідно оцінювати в динаміці (повторно через 3-4 години після крововтрати). Типовими змінами є збільшення кількості лейкоцитів із зсувом вліво на тлі анемії, а також підвищення рівня тромбоцитів. Нарівні з низькими значенням еритроцитів та Hb чутливим показником, що корелює з тяжкістю гострої крововтрати, є зниження Ht. За морфологічною класифікацією ГПА анемія є нормоцитарною та нормохромною. На 2-5 добу після крововтрати може відмічатися збільшення кількості ретикулоцитів, що асоціюється з еритроїдною гіперплазією червоного кісткового мозку.

Найбільш частими причинами гострої внутрішньої кровотечі є пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, рак і поліпоз шлунку і товстої кишки [13]. У літніх людей масивна крововтрата може бути обумовлена множинними ерозіями слизової оболонки шлунку, безпосередньою причиною розвитку яких часто є гострі порушення мозкового або коронарного кровообігу. Для діагностики цих станів необхідно проведення ЕГДС і ректальне пальцеве обстеження [1].

При підозрі на гостру внутрішню кровотечу у жінок репродуктивного віку слід виключити розрив труби при позаматковій вагітності. Поряд зі стандартним

гінекологічним обстеженням лікар проводить пальцеве дослідження прямої кишки з оцінкою стану заднього склепіння (за необхідності здійснюється його пункція).

Основними принципами лікування ГПА є зупинка кровотечі і відновлення ОЦК за допомогою кровозамінників (кристалоїдних та колоїдних розчинів). Гемотрансфузію проводять пацієнтам з ознаками геморагічного шоку (порушення свідомості, олігурія, ЧСС >100–130 уд/хв на тлі зниження АТ, виражена гіпервентиляція (ЧД >35 дих/хв), дефіцит ОЦК <30% Ht <10–13%, гіпотермія, прояви недостатності периферичної перфузії (симптом “порожніх судин”, різка блідість склер, слизових, шкіри).

Рівень еритроцитів нормалізується в середньому через 4-6 тижнів, гемоглобіну - через 8 тижнів після зупинки кровотечі. Кількість лейкоцитів приходить до норми через 3-4 дня.

Гемолітичні анемії

Гемолітичні анемії (ГА) характеризуються прискореним розпадом еритроцитів і скорочення тривалості їх життя під впливом різних факторів. Гемоліз призводить до гіпербілірубінемії за рахунок непрямого білірубіну, гемоглобінурії, реактивної гіперплазії еритроїдного паростка кісткового мозку та ретикулоцитозу.

Таблиця 3. Причини внутрішньосудинного та позасудинного гемолізу у дорослих

Позасудинний гемоліз
Внутрішні дефекти еритроцитів <ul style="list-style-type: none">• Мембранопатії дефекти (спадковий сфероцитоз, еліптоцитоз)• Ферментопатії (дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази або піруваткінази)• Гемоглобінопатії (серповидноклітинна анемія, таласемії, нестабільні гемоглобіни)
Зовнішні дефекти еритроцитів <ul style="list-style-type: none">• Захворювання печінки, гіперспленізм• Інфекції (малярія, бартонела, бабезія,)• Хімічні фактори (нітрити, анілінові барвники, свинець, мідь, укуси змії та павуків)• Волосатоклітинний лейкоз• Аутоімунна гемолітична анемія (теплі або холодні реакції, лікарські препарати)

<ul style="list-style-type: none"> • Внутрішньовенна інфузія імунного глобуліну
Внутрішньосудинний гемоліз
<ul style="list-style-type: none"> • Мікроангіопатична гемолітична анемія (тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітичний уремичний синдром, аортальний стеноз) • Посттрансфузійні реакції (несумісність АВО, Rh-фактор, інфузія гіпотонічного розчину) • Інфекція (клостридіальний сепсис, тяжка малярія) • Пароксизмальна холодова гемоглобінурія, хвороба холодних аглютининів • Пароксизмальна нічна гемоглобінурія • Хімічні фактори (укус змії, отруєння міддю, хвороба Вільсона)

Гостра ГА найчастіше може спостерігатися у хворих на аутоімунну, спадкову мікросфероцитарну ГА, пароксизмальну нічну гемоглобінурію, а також при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів.

При гострому гемолізі (гемолітичний криз) клінічні симптоми часто починається з болю в животі (може імітувати «гострий живіт») або появи лихоманки. При цьому у пацієнтів відмічається темна або навіть чорна сеча, а потім розвивається жовтяниця, в деяких випадках – спленомегалія. Подібна клінічна картина насамперед вимагає диференційної діагностики з гострими гепатитами.

Діагностика гемолітичних анемій

1. Розгорнутий аналіз крові. Для ГА характерним є нормохромна нормоцитарна анемія, ретикулоцитоз та/або аномальні форми еритроцитів (сфероцити, шистоцити) у периферичному мазку.

2. Визначення рівня білірубіну, трансаміназ, трансаміназ (АсАТ, АлАТ), лужної фосфатази, лактатдегідрогенази (ЛДГ), гаптоглобіну, сечовини, креатиніну крові. Збільшення рівню непрямого білірубіну на тлі нормального рівня трансаміназ та креатиніну допоможе діагностувати надпечінковий тип жовтяниці. Поєднання високого рівня ЛДГ та низької концентрації гаптоглобіну в 90% випадках підтверджує гемолітичний характер анемії.

3. Аналіз сечі на уробілін, гемосидерин, жовчні пігменти, вільний гемоглобін (для виключення внутрішньосудинного гемолізу).

4. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (з метою виявлення спленомегалії, гепатомегалії)

При діагностиці ГА слід враховувати можливість її розвитку в результаті дії лікарських препаратів. Після того як наявність гемолізу встановлено, з'ясовують його причину. Диференційну діагностику в першу чергу слід проводити між спадковою мікросфероцитарною ГА (хвороба Мінковського-Шоффара) і аутоімунною ГА (АГА). Проба Кумбса на наявність антиеритроцитарних антитіл дозволить відрізнити аутоімунну форму (придбану або ідіопатичну) від неаутоімунного (внутрішньоеритроцитарного) варіанту ГА [11].

На користь спадкової мікросфероцитарної ГА у пацієнта свідчать жовтяниця в поєднанні із значною спленомегалією, часто спостерігаються конкременти у жовчному міхурі. При лабораторному дослідженні виявляються мікросфероцити, зниження осмотичної резистентності еритроцитів, проба Кумбса негативна.

Аутоімунна гемолітична анемія (АГА) зумовлена посиленням руйнування еритроцитів антитілами проти власних еритроцитарних антигенів. АГА зустрічаються з частотою від 1:41000 до 1:80000 в будь-яких вікових групах; в 2 рази частіше у жінок [1].

Розрізняють первинні (ідіопатичні) та вторинні АГА, які розвиваються на тлі лімфопроліферативних захворювань (хронічний лімфолейкоз, неходжкінська лімфома), колагенозів (системний червоний вовчак), неспецифічного виразкового коліту, хронічних гепатитів, солідних злоякісних пухлин.

Відповідно до серологічних властивостей аутоантитіл виділяють чотири форми АГА: 1) з тепловими антитілами (80% випадків); 2) з холодними IgM антитілами (хвороба холодних аглютинінів); 3) з холодними IgG антитілами (пароксизмальна холодова гемоглобінурія) 4) змішана АГА [11].

Клінічна картина АГА представлена анемічним синдромом з поганою адаптацією навіть до помірного зниження рівня Hb, розвитком жовтяниці. У частини хворих спостерігаються темна сеча і болі в поперековій області, субфебрильна температура і помірне збільшення селезінки. Наявність спленомегалії у пацієнтів старше 50-60 років змушує думати про вторинну АГА, асоційовану з лімфопроліферативними захворюваннями [1]. При хворобі холодних аглютинінів анемія, як правило, виражена помірно і супроводжується

симптомами, пов'язаними з феноменом склеювання еритроцитів, що ускладнює проведення аналізу крові. При тривалому охолодженні можливий розвиток синдрому Рейно, некрозів і бронхоспазму.

Лабораторними критеріями АГА є нормоцитарний і нормохромний тип анемії в поєднанні з ретикулоцитозом та нормальною кількістю тромбоцитів. При інтенсивному гемолізі відзначається нейтрофільний лейкоцитоз (до $30 \cdot 10^9/\text{л}$). В мазку периферичної крові виявляють мікросфероцити в поєднанні з великими ортохромними еритроцитами. В залежності від типу антитіл можуть спостерігатися холодова аглютинація і шистоцити [5].

Пряма проба Кумбса в більшості випадків позитивна, але при масивному гемолізі, а також при холодовій і гемолізіновій формах АГА, викликаних IgA- або IgM-аутоантитілами, може бути негативною [11]. При гемолізіновій формі АГА і тяжкому гемолітичному кризі з активацією комплекменту виявляють підвищення рівня вільного гемоглобіну плазми (гемоглобінемія), темний, колір сечі (гемоглобінурія). При дослідженні кісткового мозку виявляють гіперклітинність з підвищеним вмістом попередників еритроцитів.

Для лікування АГА використовують глюкокортикостероїди - преднізолон у дозі 1 мг/кг/добу протягом 2-3 тижнів з подальшою підтримуючою терапією до 6 місяців і моноклональні антитіла (ритуксімаб). При неефективності призначають цитостатики (азатиоприн, циклоспорин, циклофосфамід) та виконують спленектомію [11].

Апластичні анемії

Гіпопластичні (апластичні) анемії (АА) - анемії, пов'язані з дефектами стовбурової кровотворної, що характеризуються депресією кровотворення (редукцією еритроїдного, мієлоїдного, мегакаріоцитарного паростків кісткового мозку), розвитком панцитопенії та жировим переродженням кісткового мозку. Виділяють спадкові і набуті форми АА. До спадкових форм відносяться анемія Фанконі, синдром Даймонда-Блекфена, синдром Естрема-Дамешека, спадковий дискератоз. Набуті форми викликаються хімічними та фізичними чинниками, медикаментами, вірусами, іонізуючою радіацією [4].

АА слід підозрювати при виявленні у пацієнта тяжкої анемії в поєднанні з лейко/нейтропенією та тромбоцитопенією. У цій ситуації необхідно провести диференціальну діагностику з гострим лейкозом, мієлодиспластичним синдромом та В12 дефіцитною анемією. Можливими причинами панцитопенії також можуть бути: 1) злоякісні пухлини (інші лейкози і лімфоми, метастази солідних пухлин в кістковий мозок); 2) непухлинні захворювання (системний червоний вовчак, синдром Фелті, хронічний гепатит і туберкульоз [1]).

Клінічні ознаки АА неспецифічні і залежать від ступеню тяжкості: загальна слабкість, запаморочення, геморагічний синдром, часті інфекційні захворювання. При лабораторному дослідженні виявляють нормоцитарну (іноді може бути макроцитарна) нормохромну анемію в поєднанні з тромбоцитопенією та лейкопенією за рахунок нейтрофілів. Абсолютна кількість лімфоцитів нормальна, спостерігається виключно відносний лімфоцитоз, збільшення ШОЕ. Показник RDW в нормі, кількість ретикулоцитів знижена [5].

Основним методом для уточнення діагнозу є дослідження кісткового мозку. Для АА характерна є зменшена кількість мієлокаріоцитів (як гранулоцитарного, так і еритроцитарного рядів) та мегакаріоцитів, іноді до повного їх зникнення. В тяжких випадках кістковий мозок майже повністю спустошений, представлений лише поодинокими елементами. При гістологічному дослідженні кісткового мозку спостерігається дифузне заповнення кістковомозкових порожнин жировою тканиною з невеликими вогнищами кровотворних клітин.

Критерії ступеню тяжкості апластичної анемії представлені в таблиці 4.

Таблиця 4. Критерії ступеня важкості апластичної анемії (Camitta V.M. et al., 1976, Vacigalupo et al, 1988)

Форма АА	Кров	Кістковий мозок
Неважка	Пацієнти, які не відповідають критеріям «важкої» або «дуже важкої» АА	
Важка	2 критерія з трьох 1. Нейтрофіли < $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ 2. Тромбоцити < $20 \cdot 10^9/\text{л}$ 3. Ретикулоцити < $20 \cdot 10^9/\text{л}$	Загальна клітинність кісткового мозку 25-50%, < 30% резидуальних гемопоетичних клітин
Дуже важка	Нейтрофіли < $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ Тромбоцити < $20 \cdot 10^9/\text{л}$ Ретикулоцити < $20 \cdot 10^9/\text{л}$	Загальна клітинність кісткового мозку 25-50%, < 30% резидуальних гемопоетичних клітин

Лікування АА

Лікувальна тактика у хворих на АА залежить від ступеню тяжкості хвороби та віку хворого.

Алогенна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин є оптимальною початковою терапією для осіб молодше 40 років з тяжкою та дуже тяжкою АА, які мають родинного донора, сумісного за системою HLA.

У хворих з нетяжкою АА, пацієнтів, які не мають родинного донора, та осіб старших 40 років більш доцільним є призначення імуносупресивної терапії.

Імуносупресивна терапія. Препаратами першого вибору є антитимоцитарний глобулін (лімфоцитарний імуноглобулін) в комбінації з циклоспорином (SB. Killick, 2015).

Профілактична трансфузія тромбоцитів під час активного лікування показана при концентрації тромбоцитів $\leq 10 \cdot 10^9/\text{л}$, а також при концентрації тромбоцитів $\leq 20 \cdot 10^9/\text{л}$ а пацієнтів з лихоманкою. Антибіотики та протигрибкові препарати для профілактики інфекційних ускладнень рекомендовані пацієнтам з кількістю нейтрофілів $\leq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

Макроцитарні анемії

Серед макроцитарних анемії виділяють мегалобластні і немегалобластні. Основними причинами макроцитарних мегалобластних анемії є дефіцит вітаміну В12 і/або фолієвої кислоти, що призводить до порушення синтезу ДНК і РНК в клітинах та розвитку мегалобластичного еритропоезу в кістковому мозку. В периферичній крові при цьому виявляють макроцити (еритроцити діаметром більше 8 мкм) і мегалоцити (еритроцити діаметром більше 12 мкм).

Вперше анемія, що обумовлена дефіцитом вітаміну В12, була описана у 1849 році Т. Addison. У 1872 році А. Biermer був запропонований термін «перніціозна» (від лат. perniciosus – загибель) - «злаякісна анемія». В англійській літературі при описанні В12-дефіцитної анемії, пов'язаної з атрофічним аутоімунним гастритом, і сьогодні використовується історичний термін «перніціозна анемія», незважаючи на досягнуті успіхи у лікуванні захворювання.

Немегалобластні макроцитарні анемії можуть розвиватися при застосуванні медикаментів (цитостатики, антиконвульсанти, антиретровірусні препарати), у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, гіпотиреозом, мієлодиспластичним синдромом, хронічним алкоголізмом [16].

Мегалобластні анемії

B12-дефіцитні анемії зустрічаються значно частіше фолієводефіцитних, особливо в старших вікових групах. Серед осіб старше 40 років захворюваність становить 25 випадків на 100 тис. мешканців на рік. У США до 20% осіб похилого віку мають різного ступеня вираженості дефіцит кобаламіну, найчастіше викликаного синдромом мальабсорбції. В Європі B12-дефіцитна анемія спостерігається у 0,1% всіх мешканців, але у пацієнтів похилого віку її поширеність зростає в 10 разів [13].

Вітамін B12 (кобаламін) міститься тільки в продуктах тваринного походження, насамперед у печінці, м'ясі, яйцях та рибі. Добова потреба дорослої людини у вітаміні B12 становить 3–4 мкг.

Прийнятий з їжею вітамін B12 під дією пепсину втрачає зв'язок з білками в шлунку, зв'язується з транскобаламіном I (ТК-I), що захищає вітамін від гідролізу в кислому середовищі. У дистальній частині дванадцятипалої кишки під впливом панкреатичних протеаз цей комплекс розщеплюється і звільнений кобаламін з'єднується з внутрішнім фактором Кастла - гастромукопротеїном, що продукується парієтальними клітинами шлунку. Комплекс внутрішній фактор - вітамін B12 взаємодіє з рецепторами мікроворсинок слизової оболонки дистальної частини клубової кишки та всмоктується в ентероцити, гідролізується та потрапляє у порталний кровотік, де зв'язується з транспортним білком транскобаламіном-II (ТК-II), що виробляється в ентероцитах [2]. У крові вітамін B12 циркулює тільки в зв'язку з білками: у здорової людини 70-80% цього вітаміну пов'язано з ТК-I, а 20-30% - з ТК-II. Пік надходження кобаламіну в кров спостерігається через 8-10 годин після прийому їжі - це середній час пасажу вмісту до термінального відділу клубової кишки. Оскільки ТК II виробляється у відповідь на надходження кобаламіну з

кишечника, вміст в крові комплексу «кобаламін - ТК II» переважно відображає кількість знову абсорбованого вітаміну і побічно - його споживання з їжею [2].

Основними коферментами клітинних реакцій є дві форми вітаміну В12 - метилкобаламін та дезоксиаденозилкобаламін.

Метилкобаламін є коферментом цитоплазматичної метіонінсинтази, що каталізує утворення метіоніну з гомоцистеїну і одночасно регенерацію 5-метилтетрагідрофолату у тетрагідрофолат і 5,10-метилентетрагідрофолат, які використовуються у синтезі піримідинових основ ДНК. В умовах дефіциту В12 порушується процес перетворення гомоцистеїну у метіонін, що призводить до сповільнення синтезу ДНК і накопичення гомоцистеїну. Розвивається мегалобластоз, накопичуються великі форми лейкоцитів і тромбоцитів, спостерігається їх раннє внутрішньокістковомозкове руйнування і скорочення життя циркулюючих клітин крові. В результаті гемопоез стає неефективним, розвивається анемія, що поєднується з тромбоцитопенією і лейкопенією [2].

Метил- і дезоксиаденозилкобаламін розглядають як «запас» вітаміну В12 в клітинах печінки (50%) і м'язів (близько 30%). У здорової людини його кількість складає 2-5 мг, а повне виснаження запасів В12 при відсутності надходження розвивається лише через 2-4 роки.

Дезоксиаденозилкобаламін бере участь у метаболізмі метилмалонової кислоти, яка є проміжним продуктом обміну жирних кислот і метаболізується до янтарної кислоти. Тому для дефіциту вітаміну В12 характерно збільшення рівня метилмалонової кислоти у крові і її екскреція з сечею [12].

Кобаламін має незамінне значення в синтезі мієліну, в зв'язку з чим при його дефіциті у пацієнтів відмічається ураження нервової системи. Високий рівень гомоцистеїну та метилмалонової кислоти також призводить до пошкодження мієліну і розвитку у пацієнтів підгострої комбінованої дегенерації спинного мозку [4].

Запаси фолієвої кислоти в організмі складають 12-15 мг і в разі негативного балансу їх вистачає лише на кілька місяців. Всмоктування фолієвої кислоти відбувається в дванадцятипалій і проксимальних ділянках порожньої кишки.

Сполуки фолієвої кислоти відіграють важливу роль у синтезі ДНК як донори одного атому вуглецю при перетворенні дезоксиуридину в дезокситимідін.

Переважна кількість фолатів транспортується в печінку, де накопичуються у вигляді глутаматів, або активізуються кофакторами і включаються в метаболізм. Накопичення фолатів у клітинах є кобаламін-залежним процесом. Дефіцит кобаламіну супроводжується блокадою обміну фолатів на стадії утворення метилтетрагідрофолату [16].

Таблиця 5. Основні етіологічні фактори дефіциту вітаміну В12 і фолатів

Механізм	Дефіцит вітаміну В12	Дефіцит фолатів
Недостатнє надходження з їжею	Хронічний алкоголізм, Хронічне недоїдання Вегетаріанська (веганська) дієта	Хронічне недоїдання Дієта з низьким вмістом свіжих овочів і фруктів
Порушення всмоктування	Атрофічний гастрит (асоційований з <i>Helicobacter pylori</i> або аутоімунний), гастректомія, надмірне розмноження бактеріальної флори в кишечнику, спру, целиакія, хвороба Крона, хронічний панкреатит	Хвороба Крона, спру, целиакія
Підвищені втрати	Глистяні інвазії, вагітність	Вагітність, спадкові гемолітичні анемії, гемобластоза, ексфолювативний дерматит, псоріаз
Порушення транспорту та метаболізму	Дефіцит транскобаламіну, синдром Імерслунд-Гресбека	Мутації гену SLC46A1 (дефіцит транспортеру фолатів)
Зниження запасів в організмі	Важкі захворювання печінки	
Взаємодія з медикаментами		
Мальабсорбція	Метформін, антибіотики, дифенін, колхіцин, парааміносаліцилова кислота, холестирамін	Дифенін, фенобарбітал Фенітоїн, сульфасалазин,
Інактивація метаболізму	Вітамін С, оксид азоту, інгібітори протонної помпи, антагоністи H ₂ -рецепторів	Метотрексат, триметоприм, ізоніазід

Типова клінічна картина В12 дефіцитної анемії представлена трьома синдромами: анемічним, гастроентерологічним та неврологічним.

Найбільш часто у пацієнтів спостерігається прояви анемічного синдрому в залежності від його тяжкості (загальна слабкість, стомлюваність, задишка, серцебиття, зниження АТ, сонливість).

Патологія ШКТ проявляється зниженням апетиту, схудненням. У 25-30% хворих відмічають прояви глоситу Гюнтера – Мюллера (болі, печія в язиці, порушення смаку, малинове забарвлення з ділянками атрофії і згладженими сосочками– так званий «лакований» язик).

У 10-12% хворих з тяжкою В12-дефіцитною анемією спостерігається неврологічні розлади, що є проявами фунікулярного мієлозу – дистрофічного ураження бічних і задніх канатиків (фунікуліт) спинного мозку. Пацієнти скаржаться на парестезії - відчуття оніміння, поколювання, відчуття мурашок у верхніх і нижніх кінцівках, іноді симптоми поширюються на передню поверхню черевної стінки і грудної клітки. Потім приєднуються порушення глибокої чутливості, сенситивна атаксія і слабкість в ногах, що супроводжується порушенням ходи у хворого. Типові форми характеризуються поєднанням сенситивної атаксії і параплегії (атактична параплегія). Сенсо-моторні порушення з боку кінцівок можуть супроводжуватися порушеннями функції тазових органів (затримка або нетримання сечі і калу). У тяжких випадках спостерігаються порушення нюху, слуху, смаку, психічні відхилення, марення, слухові і зорові галюцинації, епілептичні припадки.

При обстеженні хворих може відмічатися жовтяниця, помірна гепатоспленомегалія. Розвиток жовтяниці обумовлений підвищенням вмісту непрямого білірубину внаслідок прискореної загибелі еритрокаріоцитів в кістковому мозку і підвищеного руйнування великих еритроцитів (макроцитів) в селезінці.

Лабораторні критерії мегалобластної анемії

- Макроцитарна гіперхромна анемія (MCV > 100 фл, MCH > 32пг);
- Мегалобласти, овальні макроцити в мазку периферичної крові;
- Еритроцити із залишками ядер (тільця Жоллі, кільця Кебота);
- Лейкопенія (нейтропенія);
- Гіперсегментація ядер нейтрофілів;

- Тромбоцитопенія.

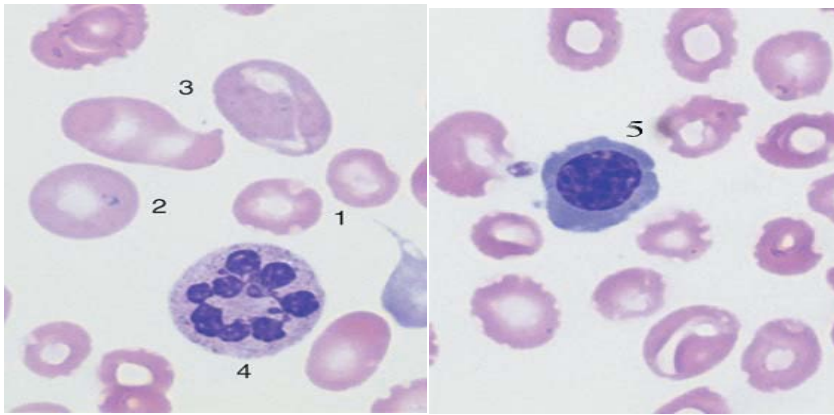


Рис. 5. В12 дефіцитна анемія. Значний анізоцитоз. Нормальний еритроцит (1), макроцит (2), мегалоцит (3), гіперсегментований нейтрофіл (4), поліхроматофільний еритробласт (5).

Зниження рівню вітаміну В12 в сироватці крові менше 148 пмоль/л (200 нг/л) є вірогідним критерієм В-12 дефіцитної анемії. При наявності типової клінічної картини і сумнівному рівні кобаламіну (200-250 нг/л) слід визначити рівень метилмалонової кислоти і гомоцистеїну в сироватці крові. Їх підвищення, особливо метилмалонової кислоти, підтвердить діагноз [2].

Для діагностики аутоімунного характеру анемії всім пацієнтам з неврологічними розладами та глоситом визначають рівень антитіл до внутрішнього фактору Кастла.

Вірогідним критерієм дефіциту фолієвої кислоти є зменшення її концентрації в сироватці крові нижче 7 нмоль/л. Якщо результат близько нижньої межі норми, слід визначити рівень гомоцистеїну - у 90% випадків його рівень зростає більше 15 ммоль/л. На відміну від дефіциту В12 вміст метилмалонової кислоти є нормальним [12].

Лікування

Основним методом лікування В12-дефіцитної анемії є парентеральне введення вітаміну В12. Хворим призначають внутрішньом'язові ін'єкції ціанокобаламіну або гідроксікобаламіну. Ціанокобаламін призначають по 500 внутрішньом'язово щоденно, 1 раз на добу. З 14–20-го дня переходять на введення препарату через день у дозі 200 мкг. Загальна тривалість лікування - 4–6 тижнів [2]. У випадку тяжкої анемії або при наявності фунікулярного мієлозу дозу ціанокобаламіну

збільшують до 1000 мкг на добу щоденно протягом 2 тижнів, потім - 1000 мкг щотижнево до нормалізації показників Нв. Гідроксікобаламін призначають по 1000 мкг тричі на тиждень, а при ознаках неврологічного дефіциту – через день. На 5-7-й день від початку лікування спостерігається збільшення кількості ретикулоцитів - ретикулоцитарний криз. Лікування продовжують до нормалізації рівня гемоглобіну, потім призначається підтримуюча терапія - гідроксікобаламін 1000 мкг кожні 2 або 3 місяці або ціанокобаламін 1000 мкг щомісячно [12].

Лікування дефіциту фолієвої кислоти проводять шляхом призначення пероральних форм препарату від 5 мг/на добу (легка анемія) до 15 мг/добу при значному дефіциті фолієвої кислоти [16]. При неадекватній відповіді (відсутність ретикулоцитарного кризу на 5-7 добу) дозу збільшують до 20 мг/добу. Призначення вітаміну В12 при ізольованій фолієво-дефіцитній анемії патогенетично не обґрунтоване.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Хворий 30 років скаржиться на загальну слабкість, пітливість, лихоманку, появу щільних утворень на шиї справа розміром до 4 см. Блідий, лімфовузли щільні, безболісні, не спаяні зі шкірою і один з одним. Печінка не збільшена. Селезінка +2см, неболюча. У крові: Ер.- $3.2 \cdot 10^{12}$ /л, Нв-95г/л, КП-0.9, Л- $12,5 \cdot 10^9$ /л, е-8%, п-10%, с-64%, л-8%, м-10%. ШОЕ 40 мм/год. Тромб. $380 \cdot 10^9$ /л. Яке дослідження треба провести для встановлення остаточного діагнозу?

А. Стернальна пункція

В. УЗД черевної порожнини

С. Гістологічне дослідження шийних лімфовузлів

Д. Біопсія селезінки.

Е. КТ грудної клітки

2. Яка з вказаних змін лабораторних показників є характерною для В 12-дефіцитної анемії?

А. Зниження колірного показника

В. Позитивна сахарозна проба

С. Зниження осмотичної резистентності еритроцитів

Д. Підвищення вмісту заліза в сироватці крові

Е. Мегалобластний тип кровотворення

3. Яка ознака не відповідає діагнозу залізодефіцитної анемії?

А. гіпохромія еритроцитів

В. мікроцитоз

С. анізо-пойкілоцитоз

Д. колірний показник 0,7

Е. гіперсегментація ядер нейтрофілів

4. Хворий 50 років, скаржиться на слабкість, втомленість, ломкість нігтів, випадіння волосся. В анамнезі: пептична виразка цибулини дванадцятипалої кишки. На фіброгастроуденоскопії – рубцова деформація цибулини дванадцятипалої кишки. Аналіз крові: Ер- $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, НВ- 90 г/л, КП- 0,7, залізо сироватки крові- 8,7 мкм/л. Який механізм розвитку анемії в даному випадку?

- A. Порушення транспорту заліза
- B. Недостатнє надходження заліза
- C. Підвищена потреба заліза
- D. Підвищена втрата заліза
- E. Зниження абсорбції заліза

5. Хворий 50 років скаржиться на різку слабкість, запаморочення, плями на шкірі. Місяць тому назад хворів на ангіну, лікувався самостійно антибіотиками. Об'єктивно: загальний стан важкий, шкіра та слизові оболонки бліді. На шкірі обличчя та тулуба - плями різного розміру, синього та коричневого кольору. При пальпації живіт безболісний, печінка +1,5 см виступає з-під краю правої реберної дуги. Загальний аналіз крові: еритроцити - $1,2 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв - 50 г/л, КП 0,70, тромбоцити - $2 \times 10^9/\text{л}$, анізо-, поїкілоцитоз. ШОЕ - 55 мм/год. Який попередній діагноз ?

- A. Гостра постгеморагічна анемія
- B. Тромбоцитопенічна пурпура
- C. Геморагічний васкуліт, абдомінальна форма
- D. Гемофілія
- E. Мієломна хвороба

6. Жінка скаржиться на значну слабкість, лихоманку, біль в горлі, появу множинних синців на шкірі. Погіршення стану відмічає протягом тижня, хворобу пов'язує з перенесеною ангіною. Об'єктивно: температура - 38,90, ЧДР - 24 за хв., пульс - 110 уд./хв., АТ-100/65 мм рт.ст. Шкіра бліда, множинні петехіальні висипки на кінцівках, збільшені лімфовузли. В крові: Нв-80г/л; Ер.- $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$; Лейк.- $3,5 \times 10^9/\text{л}$; бластні клітини - 62%; еоз. -2%; п/я -3%; с/я-19%; лімф.-13%; мон.-1%; Тр.- $35,0 \times 10^9/\text{л}$. ШОЕ - 47 мм/год. Які дослідження необхідно провести для уточнення діагнозу?

- A. Біопсія лімфатичного вузла
- B. Коагулограма, протеінограма
- C. Трепанобіопсія, титр антитромбоцитарних антитіл
- D. Визначення рівня феритину в крові
- E. Каріотипування

7. Хворий 72 років поступив у клініку зі скаргами на біль у поперековій ділянці, грудній клітці, загальну слабкість. Об-но: шкірні покриви і видимі слизові - бліді. Пульс-110 за хв., АТ-110/60 мм.рт.ст. При аускультатії - систолічний шум над верхівкою серця. Пальпується збільшена печінка, її нижній край виступає на 2 см з-під реберної дуги. Ан.крові: ер- $3,5 \times 10^{12}/л$, Нв-90 г/л, КП-0,8; лейко- $9 \times 10^9/л$, тр - $120 \times 10^9/л$, ШОЕ-70 мм/год; в мазках крові зустрічаються плазматичні клітини. У кістковому мозку кількість плазматичних клітин становить 25%. Білок крові - 106 г/л. В сечі визначається білок - 1,65 г/л. На рентгенограмі грудної клітки, кісток черепа - вогнищеві деструкції плоских кісток, розмірами до 0,5 см. Який діагноз є найбільш ймовірним?

А. Хронічний мієлолейкоз

В. Метастатичне ураження кісток черепа, грудної клітки

С. Мієломна хвороба

Д. Лімфогранулематоз

Е. Гострий лейкоз

8. Хвора надійшла в стаціонар із скаргами на швидку втомлюваність, важкість у лівому підребер'ї. Об'єктивно: шкіра бліда, периферичні лімфовузли не пальпуються. Печінка не збільшена. Селезінка виступає на 5 см, щільна. Температура тіла 37-37,2 С. У заг. ан. крові: Нв-106 г/л; ер.- $3,05 \times 10^{12}/л$; КП-0,9; лейко.- $125 \times 10^9 /л$; баз-6%; еоз.-9%; промієлоцити-1%; мієлоцити-24%; метамієлоцити-12%; п/я-16%; с/я-16%; лімф-7%; тромб.- $355 \times 10^9/л$; ШОЕ-10 мм/год. Мієлограма: бластів -3%; незрілих гранулоцитів-50%; зрілих (п/я і с/я)-35%; еритробластів 12\%; мегакаріоцити у великій кількості. При цитогенетичному дослідженні кісткового мазку знайдена філадельфійська хромосома в 98% метафаз. Про яке захворювання йде мова?

А. Лімфогранульоматоз

В. Хронічний мієлолейкоз

С. Гострий мієлолейкоз

Д. Мієломна хвороба

Е. Хронічний лімфолейкоз

9. Який з наведених лабораторних показників дозволяє діагностувати аутоімунну гемолітичну анемію?

А. Визначення осмотичної резистентності еритроцитів

В. Проба на аутогемоліз еритроцитів

С. Сахарозна проба

Д. Проба Кумбса

Е. Ретикулоцитоз

10. При якій анемії спостерігається мікросфероцитоз?

А. Аддісона-Бірмера

В. Мінковського-Шоффара

С. Таласемія

Д. Фанконі

Е. Маркіафаві-Мікелі

11. У хворого 24 років протягом останніх двох місяців відмічається наростаюча головний біль, загальна слабкість, запаморочення, кровоточивість (носові кровотечі, геморагії на шкірі і слизових оболонках). Лімфатичні вузли, печінка і селезінка не збільшені. Аналіз крові: Нв-50 г/л, Ер- $1,6 \times 10^{12}$ /л, КП-1,0, Лейк- $2,0 \times 10^9$ /л, п-1%, С-35%, е-1%, б-1%, л-10%, м-4%, тром- 30×10^9 /л. Який ймовірний діагноз?

А. Апластична анемія

В. В12- дефіцитна анемія

С. Залізодефіцитна анемія

Д. Гострий лейкоз

Е. Гемолітична анемія

12. Чоловік 72 років звернувся за медичною допомогою зі скаргами на різку загальну слабкість, поганий апетит, схуднення, біль в суглобах, відчуття важкості в правому підребер'ї. В аналізі крові ер- $3,4 \times 10^{12}$ /л, Нв-102 г/л, КП-0,9; тромбоцити - 240×10^9 /л, лейкоц- 138×10^9 /л, бласти-1%, промієлоцити-2%, мієлоцити-13%, юні-12%, палички-16%, с-31%, базофіли-3%, еозинофіли-8%, л-9%, м-9%, ШОЕ-30 мм/год. Який попередній діагноз?

А. Лейкемоїдна реакція

В. Хронічний лімфолейкоз

С. Хронічний мієлолейкоз

Д. Гострий лейкоз

Е. Еритремія

13. Хворий 67 р. скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, задишку. Обно: шкіра бліда, склери субіктеричні. Тони серця глухі, систолічний шум на верхівці. ЧСС – 110/хв. Язик червоний, гладкий. В крові: ер. – $2,7 \times 10^{12}/л$, Нв – 100 г/л, КП – 1,4; L – $4,2 \times 10^9/л$; тільця Жоллі, пойкилоцитоз, ШОЕ – 20 мм/год., білірубін – 28 мкмоль/л. ЕГДС: атрофічний гастрит. Призначення якого з наведених препаратів є найбільш доцільним в даному випадку?

А. Ціанокобаламін

В. Актиферин

С. Вітамін В 1

Д. Фолієва кислота

Е. Преднізолон

14. У жінки 42 років з фіброміомою матки та менорагіями виявлена анемія: Нв – 80 г/л, гіпохромія і мікроцитоз еритроцитів. Найбільш імовірний діагноз?

А. серповидно-клітинна анемія

В. В12-дефіцитна анемія

С. залізодефіцитна анемія

Д. апластична анемія

Е. спадковий сфероцитоз

15. Для якого з перерахованих захворювань характерні наступні гематологічні показники: анемія, лейкопенія, збільшення числа плазматичних клітин в кістковому мозку?

А. Хронічний мієлолейкоз.

В. Хронічний лімфолейкоз.

С. Гострий лейкоз.

Д. Лімфогранулематоз.

Е. Мієломна хвороба.

16. У хворої 64-х років протягом останніх 2-х місяців з'явилася задишка при помірному фізичному навантаженні, прискорене серцебиття, біль у ділянці серця ниючого, стискаючого характеру без іррадіації, який провокується незначним фізичним навантаженням. АТ – 90/60 мм рт.ст., ЧСС - 88 уд/хв. У крові – ер. - $3,2 \times 10^{12}/л$, Нв - 90 г/л, Кольоровий показник - 0,87, лейкоц. - $6,8 \times 10^9/л$. На ЕКГ – інверсія зубця Т в V1-V3. УЗД серця: помірна дилатація і гіпертрофія лівого шлуночка. Яка найбільш імовірна причина кардіалгій?

А. Стенокардія, що вперше виникла

В. Анемічне серце

С. Тиреотоксичне серце

Д. ІХС: стенокардія напруги, ФК ІІІ

Е. Постклімактерична кардіоміопатія

17. Жінка поступила в гематологічне відділення зі скаргами на появу синців, геморагічної висипки на тілі та слизових оболонках, носові кровотечі. Захворювання почалося через 10 днів після ГРВІ. В аналізі крові: ер- $3,4 \times 10^{12}/л$, Нв-94 г/л, КП-1,0; тромбоцити - $20 \times 10^9/л$, лейкоц- $12 \times 10^9/л$, еозинофіли-3%, палички-2%, с-68%, л-29%, м-8%, ШОЕ-25 мм/год. Тривалість кровотечі за Дюке - 8хв, ретракція кров'яного згустку-через 72 год. Який з наведених засобів лікування буде найбільш доцільним?

А. Аскорбінова кислота

В. Вітамін В12

С. Гепарин

Д. Тромбоцитарна маса

Е. Преднізолон

18. Жінка госпіталізована в гематологічне відділення зі скаргами на загальну слабкість, швидку втомлюваність, підвищення температури тіла до 37,5 С. При обстеженні склери іктеричні, печінка на 1 см виступає з-під реберної дуги. В аналізі крові: ер- $2,5 \times 10^{12}$, Нв-90г/л, КП-1,1; лейкоц- $2,5 \times 10^9/л$; тр.- 152×10^9 , ретикулоцити-0,6%. Білірубін-38 мкмоль/л, з переважанням непрямого. Мієлограма - мегалобластний тип кровотворення. Який найбільш імовірний діагноз?

- A. Залізодефіцитна анемія
- B. Вроджена гемолітична анемія
- C. В12-дефіцитна анемія
- D. Фолієводефіцитна анемія
- E. Набута гемолітична анемія

19. Для якої з наведених анемій є характерною спленомегалія?

- A. Маркіафави-Мікелі
- B. Післягеморагічної
- C. Апластичної
- D. Залізодефіцитної
- E. Мінковського-Шоффара

20. Хворий 64 років доставлений у приймальне відділення з діагнозом ниркова колька. Скаржиться на болі у поперековій ділянці, частий сечовипускання, слабкість, запаморочення. Об-но: шкіра бліда, пульс 92/хв., АТ 90/50 мм рт.ст. Тахікардія, систолічний шум на верхівці серця. В аналізі крові: Нb-80г/л; Ер.- $3,1 \cdot 10^{12}/л$, Тр. - $50 \cdot 10^9/л$; Л - $8 \cdot 10^9/л$. В загальному аналізі сечі: Л-6-8 в полі зору, еритроцити вкривають все поле зору. Білок – сліди. Який діагноз найбільш ймовірний у даного хворого?

- A. Гострий гломерулонефрит
- B. Тромбоцитопенічна пурпура. Ниркова кровотеча
- C. Хронічний пієлонефрит
- D. Хронічний гломерулонефрит

21. Який з наступних методів дослідження є найбільш інформативним при встановленні діагнозу множинної мієломи?

- A. Електрофорез сироваткових білків.
- B. Рентгенографія кісток.
- C. Стернальна пункція
- D. Визначення рівня кальцію.
- E. Загальний аналіз сечі.

22. При В 12-дефіцитній анемії з клінічними проявами фунікулярного мієлозу добова доза цианокобаламіну дорівнює:

- A. 2000 мкг
- B. 1000 мкг
- C. 100 мкг
- D. 400 мкг
- E. 200 мкг

23. У хворого після ангіни з'явився біль у трубчатих кістках, генералізоване збільшення лімфовузлів, гепатоспленомегалія. Аналіз крові: еритроцити - $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін - 80 г/л, лейкоцити - $18 \cdot 10^9/\text{л}$, бласти - 54%, лімфоцити - 46%, тромбоцити - $50 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ - 65 мм/год. Ваш попередній діагноз?

- A. Гострий лейкоз.
- B. Хронічний мієлолейкоз
- C. Мієломна хвороба
- D. Хронічний лімфолейкоз
- E. Апластична анемія

24. За формулою крові: Ер. $1,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв 58г/л, КП 1,3, мегалобласти 2 на 100, ретикулоцити 0,2%, лейкоцити $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$, Е 2%, П 8%, С 45%, Л 40%, М 5%, тромбоцити $70 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ 30 мм/год, анізоцитоз, пойкилоцитоз, макроцитоз, поставте діагноз:

- A. Апластична анемія.
- B. Гемолітична анемія.
- C. Залізодефіцитна анемія
- D. В - 12-дефіцитна анемія
- E. Агранулоцитоз.

25. Хвора 43 років, скаржиться на слабкість, біль у горлі при ковтанні, підвищення температури тіла до 39°C. Об'єктивно: шкіра бліда, поодинокі синці на стегнах. Некротичні зміни на мигдаликах. Стерналгія. Печінка не збільшена. Селезінка виступає на 3 см з підребер'я. В крові: ер- $2,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв-70 г/л, тромб.- $40 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцити - $28,8 \cdot 10^9/\text{л}$, бласти 60%, п-1%, с-10%, л-29%. ШОЕ- 60 мм/год. Ваш діагноз:

- A. Гострий лейкоз
- B. Тромбоцитопенічна пурпура

- С. Гіпопластична анемія
- Д. Хронічний лімфолейкоз
- Е. Хронічний мелолоейкоз

26. Жінка відмічає загальну та м'язову слабкість, задишку, запаморочення, ламкість волосся та нігтів, бажання їсти крейду. В анамнезі – фіброміома матки. ЗАК: Ер. 2,8 Т/л, гемоглобін 80 г/л, кольоровий показник 0,78, анізоцитоз, пойкилоцитоз, сироваткове залізо - 10 мкмоль/л. Який діагноз є найбільш ймовірним у даного хворого?

- А. Аутоімунна-гемолітична анемія
- В. Гіпопластична анемія
- С. Залізодефіцитна анемія
- Д. В12- дефіцитна анемія
- Е. Апластична анемія

27. Які порушення не характерні для гіпопластичної анемії?

- А. Виразково – некротичні процеси.
- В. Зниження числа еритроцитів и рівня гемоглобіну крові
- С. Тромбоцитопенія
- Д. Збільшення лейкоцитів крові
- Е. Збільшення еритро -, лейко -, тромбоантитіл.

28. За формулою крові: Ер. $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, Нв 110 г/л, Л $130 \cdot 10^9$ /л, базофіли 5%, еоз. 9%, промієлоцити 2%, мієлоцити 22%, метамієлоцити 21%, п/я 10%, с/я 17%, лімфоцити 9%, моноцити 5%, тромбоцити $38 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ 20 мм/год, поставте діагноз:

- А. Хронічний лімфолейкоз.
- В. Хронічний мієлолейкоз
- С. Лімфогранулематоз
- Д. Гострий мілобластний лейкоз.
- Е. Гострий лімфобластний лейкоз

29. Який показник периферичної крові дозволяє оцінити регенераторну здатність кісткового мозку?

- А. Еритроцити

В. Мегакаріоцити

С. Ретикулоцити

Д. Лейкоцити

Е. Еритрокаріоцити

30. Хворий скаржиться на сильний біль в поперековій ділянці, ребрах, підвищення температури тіла, слабкість. Тривалий час був під наглядом невропатолога з приводу вираженого корінцевого синдрому. Рік тому діагностовано компресійний перелом L1-L2. Об-но: t-37,1, АТ 140/85 мм рт.ст. Рs-80 уд/хв. Пальпаторно відмічається болючість по ходу ребер та хребта. Печінка +2 см, селезінка не збільшена. набряків немає. В ан. крові: Нв-70г/л; Ер.- $2,2 \times 10^{12}/л$; Лейк.- $3,5 \times 10^9/л$; Е -2%; П -5%; С-55%; Л-34%; Мон.-4%; Тр.- $35,0 \times 10^9/л$; ШОЕ - 67 мм/год. Які зміни в мієлограммі найбільш вірогідні у хворого?

А. Лімфоїдна проліферація

В. Мієлофіброз

С. Плазматично-клітинна проліферація

Д. Депресія кровотворення

Е. Мієлоїдна проліферація

31. В гематологічне відділення поступила жінка 67 років зі скаргами на болі в поперековій ділянці, в правому підребер'ї, різку загальну слабкість. Тиждень тому перехворіла на грип. При огляді - шкіра та слизові оболонки блідо-жовтяві, печінка на 1 см виступає з-під краю реберної дуги, чутлива. В крові ер- $1,7 \times 10^{12}/л$, Нв-64 г/л, КП-0,9; лейк- $12,0 \times 10^9/л$; ретикулоцити-8%. Білірубін-38 мкмоль/л, переважно за рахунок непрямого. Пряма проба Кумбса - позитивна. Який попередній діагноз?

А. Сидероахрестична анемія

В. Хвороба Адісона-Бірмера

С. Набута імунна гемолітична анемія

Д. Хвороба Маркіафави-Мікелі

Е. Вроджена гемолітична анемія

32. Жінка відзначає загальну і м'язову слабкість, задишку, запаморочення, ламкість волосся і нігтів, бажання їсти крейду. В анамнезі - фіброміома матки. ЗАК: Еритроцити $2,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін 105 г/л, колірний показник 0.8, анізоцитоз. Яке додаткове дослідження допоможе верифікувати діагноз?

- A. Вміст сироваткового заліза в крові
- B. Коагулограма
- C. Вміст вітаміну В12 в крові
- D. Вміст феритину в крові
- E. Осмотична резистентність еритроцитів

33. Жінка 56 років скаржиться на загальну слабкість, підвищену ламкість нігтів, випадіння волосся. Об'єктивно: пульс 94/хв, АТ- 110/70 мм.рт.ст.. Шкіра бліда. У крові: Нв- 90 г/л, Ер.- $3,5 \cdot 10^{12}/л$, КП – 0,7, ШОЕ – 20 мм/год. Сироваткове залізо – 8,7 мкмоль/л, феритин- 9 нг/мл. Яке призначення доцільно зробити цій хворій?

- A. Вітамін В12 в/м
- B. Препарати заліза per os
- C. Переливання цільної крові
- D. Переливання еритроцитарної маси
- E. Препарати заліза парентерально

34. Яка з вказаних змін периферичної крові є характерною для В 12-фолієво-дефіцитних анемії?

- A. Тромбоцитоз
- B. Високий колірний показник
- C. Еозинофілія
- D. Ретикулоцитоз
- E. Лейкоцитоз

35. У хворого на хронічний лімфолейкоз збільшилася загальна слабкість, з'явилась жовтяниця. Ер- $2,1 \cdot 10^{12}/л$; Нв - 65г/л; кольоровий показник-1,0; ретикулоцити- 5%. Білірубін загальний - 80,3мкмоль/л, непрямий- 65,3мкмоль/л. Який ведучий патогенез зниження гемоглобіну?

- A. Дефіцит фолієвої кислоти

В. Аутоімунний гемоліз

С. Порушення порфіринового обміну

Д. Пригнічення еритроїдної гілки гемопоезу

Е. Дефіцит еритропоетину

36. Патогенетичною терапією мегалобластних анемії є:

А. Препарати заліза

В. Вітамін В 1

С. Спленектомія

Д. Глюкокортикоїди

Е. Вітамін В 12

37. Які зміни в сироватці крові є найбільш характерними для мієломної хвороби?

А. Гіперпротеїнемія з М-градієнтом

В. Гіпокальціємія

С. Гіперпротеїнемія

Д. Гіпоальбумінемія

Е. Гіперкаліємія

38. Хвора 62 років скаржиться на слабкість, задишку, печіння в язиці, оніміння в кінцівках. Об-но: блідість, гомілки пастозні. При перкусії грудина болюча. Пульс – 140 за хв., АТ – 130/80 мм.рт.ст. Сог- тони ослаблені, на верхівці – систолічний шум. Язик малиновий, „лакований”. Печінка + 2 см, селезінка + 1 см. Ер – $2,0 \times 10^{12}/л$, Нв – 60 г/л, Л – $2,5 \times 10^9/л$, еоз – 1%, п – 5%, с – 57%, л – 36%, м – 1%, ШОЕ – 62 мм/год, мегалобласти, кільця Кебота, Жоллі. Який діагноз є найбільш імовірним?

А. В12-фолієводефіцитна анемія

В. Гемолітична анемія

С. Сидероахрестична анемія

Д. Апластична анемія

Е. Залізодефіцитна анемія

39. У хворого 65 років після прийому сульбактаму з'явилась олігурія, жовтяниця з вираженою блідістю шкіри та слизових оболонок, збільшилась селезінка,. ЗАК: Ер- $2,2 \times 10^{12}/л$, Нв- 60 г/л, КП 0,62, L- $14 \times 10^9/л$, 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. Токсичний гепатит
- B. Обтураційна жовтяниця
- C. Гемолітична анемія
- D. Апластична анемія
- E. Гострий лейкоз

40. Для якого захворювання є характерним наведений аналіз крові: ер- $3,4 \times 10^{12}/л$, Нв-94 г/л, КП-1,0; лейк- $12 \times 10^9/л$, тр- $20 \times 10^9/л$, е-3%, п-2%, с-68%, л-29%, м-8%, ШОЕ-25 мм/год, анізоцитоз. Тривалість кровотечі за Дюке-8 хв., час рекальцифікації плазми-80 с, ПТІ-84%, ретракція кров'яного згустку відбулася через 72 години

- A. Хвороба Верльгофа
- B. Хвороба Віллебранда
- C. Гіпопластична анемія
- D. Хвороба Шенлейна-Геноха
- E. Гемофілія

41. При якій анемії в крові спостерігаються тільця Жоллі?

- A. Залізодефіцитна анемія
- B. Апластична анемія.
- C. В - 12-дефіцитна анемія
- D. Гемолітична анемія.
- E. Серповидно-клітинна анемія

42. Аналіз крові: Ер. $2,8 \times 10^{12}/л$, Нв 80 г/л, КП 0,8, ретикулоцити 20%. Лейкоцити $7,5 \times 10^9/л$, Е 2%, П 4%, С 54%, Л 37%, М 3%, тромбоцити $200 \times 10^9/л$, ШОЕ 15 мм/год, мікросфероцити. Попередній діагноз?

- A. Анемія Мінковського-Шоффара
- B. Гостра постгеморагічна анемія
- C. Фолієво – дефіцитна анемія
- D. В - 12 дефіцитна анемія

Е. Залізодефіцитна анемія

43. Жінка 60 років на протязі останнього року стала відчувати слабкість, запаморочення, швидко втомлюваність. останнім часом - задишка, парестезії. Шкіра та слизові оболонки бліді з іктеричним відтінком. Сосочки язика згладжені. Печінка, селезінка у реберної дуги. Аналіз крові: гемоглобін -70 г/л; еритроцити $-1,7 \times 10^{12}/л$; к.п. – 1,2; макроцити. Призначення якого препарату є патогенетично обгрунтованим:

А. Аскорбінова кислота

В. Вітамін В1

С. Вітамін В12

Д. Вітамін В6

Е. Препарати заліза

44. Жінка 52 років. Шкіра бліда, з численними петехіями та екхімозами. Периферичні лімфовузли не збільшені. Рс-110 за 1 хв., ритмічний, систолічний шум над всіма точками аускультатії серця. Живіт м'який, безболісний, печінка та селезінка не пальпуються. Аналіз крові: ер.- $2,5 \times 10^{12}/л$, Нб-70 г/л, КП-0,7, лейк.- $6,4 \times 10^9/л$, паличкоядерні нейтрофіли – 3%, сегментоядерні -67%, лімфоцити-25%, моноцити-5%, тр.- $15,0 \times 10^9/л$, ШОЕ – 30 мм/год. Мієлограма: мегакаріюцити не оточені тромбоцитами. Яке патогенетичне лікування показане хворій?

А. Препарати заліза

В. Трансфузія тромбоцитів

С. Циклофосфан

Д. Глюкокортикостероїди

Е. Криопреципітат

45. Який з цих лабораторних показників є найбільш характерним для гемолітичної анемії?

А. Ретикулоцитоз

В. Низький рівень еритропоетинів

С. Гіпертромбоцитоз

Д. Кровоточивість

Е. Збільшений рівень трансферинів у сироватці

46. Яке дослідження (з наведених) є найбільш інформативним для діагностики гіпопластичної анемії?

А. Дослідження периферичної крові

В. Стернальна пункція

С. Визначення осмотичної стійкості еритроцитів

Д. Десфералова проба

Е. Проба Кумбса

47. Хворий, 68 років, госпіталізований з приводу тяжкої анемії. При огляді виявлено: атрофія сосочків поверхні язика, жовтявість склер, симетричні парестезії, порушення ходи, атрофічний гастрит з ахлоргідрією, спленомегалія і макроцитоз. З якого дослідження слід почати для уточнення генезу анемії?

А. Вміст вітаміну В12 в крові

В. Стернальна пункція

С. Вміст феритину в крові

Д. Осмотична резистентність еритроцитів

Е. Визначення заліза в сироватці крові

48. Який з цих лабораторних показників є найбільш характерним для гемолітичної анемії?

А. Збільшений рівень трансферинів у сироватці

В. Ретикулоцитоз

С. Низький рівень еритропоетинів

Д. Гіпертромбоцитоз

Е. Кровоточивість

49. За формулою крові: Ер. $1,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нь 58г/л, КП 1,3, мегалобласти 2 на 100, ретикулоцити 0,2%, лейкоцити $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$, Е 2%, П 8%, С 45%, Л 40%, М 5%, тромбоцити $70 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ 30 мм/год, анізоцитоз, поїкілоцитоз, макроцитоз, поставте діагноз:

А. Залізодефіцитна анемія

В. В - 12-дефіцитна анемія

С. Апластична анемія.

D. Гемолітична анемія.

E. Агранулоцитоз.

50. Які порушення не характерні для гіпопластичної анемії?

A. Зниження числа еритроцитів и рівня гемоглобіну крові

B. Тромбоцитопенія

C. Збільшення лейкоцитів крові

D. Виразково – некротичні процеси

E. Збільшення еритро -, лейко -, тромбоантитіл.

4. Аналіз крові: Ер. $2,8 \cdot 10^{12}/л$, Нв 80 г/л, КП 0,8, ретикулоцити 20%. Лейкоцити $7,5 \cdot 10^9/л$, Е 2%, П 4%, С 54%, Л 37%, М 3%, тромбоцити $200 \cdot 10^9/л$, ШОЕ 15 мм/год, мікросфероцити. Попередній діагноз?

A. В - 12 дефіцитна анемія

B. Фолієво – дефіцитна анемія

C. Анемія Міньковського-Шоффара

D. Залізодефіцитна анемія

E. Гостра постгеморагічна анемія

52. У жінки 42 років з фіброміомою матки та менорагіями виявлена анемія: Нв - 80 г/л, гіпохромія і мікроцитоз еритроцитів. Найбільш імовірний діагноз?

A. В12-дефіцитна анемія

B. серповидно-клітинна анемія

C. апластическая анемія

D. спадковий сфероцитоз

E. залізодефіцитна анемія

53. Яка ознака не відповідає діагнозу залізодефіцитної анемії?

A. колірний показник 0,7

B. гіпохромія еритроцитів

C. мікроцитоз

D. анізо-пойкілоцитоз

E. гіперсегментація ядер нейтрофілів

54. При якій анемії спостерігається мікросфероцитоз?

A. Фанконі

В. Маркіафаві-Мікелі

С. Аддісона-Бірмера

Д. Мінковського-Шоффара

Е. Таласемія

55. При якій анемії в крові спостерігаються тільця Жоллі?

А. В - 12 дефіцитна анемія

В. Апластична анемія

С. Серповидно-клітинна анемія

Д. Залізодефіцитна анемія

Е. Гостра постгеморагічна анемія

56. Жінка відзначає загальну і м'язову слабкість, задишку, запаморочення, ламкість волосся і нігтів, бажання їсти крейду. В анамнезі - фіброміома матки. ЗАК: Еритроцити $2,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін 105 г/л, колірний показник 0,8, анізоцитоз. Яке додаткове дослідження допоможе верифікувати діагноз?

А. Вміст вітаміну В12 в крові

В. Вміст сироваткового заліза в крові

С. Осмотична резистентність еритроцитів

Д. Коагулограма

Е. Вміст феритину в крові

57. Хворий, 68 років, госпіталізований з приводу тяжкої анемії. При огляді виявлено: атрофія сосочків поверхні язика, жовтявість склер, симетричні парестезії, порушення ходи, атрофічний гастрит з ахлоргідрією, спленомегалія і макроцитоз. З якого дослідження слід почати для уточнення генезу анемії?

А. Вміст вітаміну В12 в сироватці крові

В. Стернальна пункція

С. Осмотична резистентність еритроцитів

Д. Визначення заліза в сироватці крові

Е. Вміст феритину в крові

58. Хвора 73 років звернулася до лікаря з приводу відчуття тяжкості в лівому підребер'ї. При обстеженні - гіперспленомегалія. Аналіз крові: Ер - $3,1 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 104 г/л, Л - $126 \cdot 10^9/л$, промієлоцити - 3%, мієлоцити - 5%, юні - 9%, п/я -

17%, с/я - 48%, еоз. - 7%, баз. - 3%, лімф. - 8%, тромбоцити - $580 \times 10^9 / \text{л}$, ШОЕ - 24 мм/год. Про яке захворювання можна думати?

- A. гострий мієлолейкоз
- B. хронічний мієлолейкоз
- C. хронічний лімфолейкоз
- D. гемолітична анемія
- E. апластична анемія

59. Хворий 60 років, скаржиться на слабкість, пітливість, схуднення, тупий біль в лівому підребер'ї. Об'єктивно: шкіра бліда, волога. Лімфовузли не збільшені. Печінка виступає з-під реберного краю на 3 см, нижній полюс селезінки - на рівні пупка, неболюча, щільної консистенції. В крові: ер. - $3,0 \times 10^{12} / \text{л}$, Нв - 100 г/л, лейкоц. - $96,0 \times 10^9 / \text{л}$, мієлобласти - 2%, промієлоцити - 4%, метамієлоцити - 8%, п/я - 12%, сегмент. - 52%, еозин. - 5%, базоф. - 5%, лімф. - 12%, тромб. - $200,0 \times 10^9 / \text{л}$. ШОЕ - 56 мм/год. Ваш діагноз?

- A. гострий мієлобластний лейкоз
- B. лейкемоїдна реакція мієлоїдного типу
- C. хронічний мієлолейкоз
- D. хронічний лімфолейкоз
- E. мієломна хвороба

60. Хвора 56 років скаржиться на носові, ясенні, маткові кровотечі, слабкість, задишку. Об'єктивно: шкіра бліда, на передній поверхні стегон, животі - синці. Систолічний шум на верхівці серця, ЧСС - 98/хв, АТ - 100/70 мм рт ст. Печінка і селезінка не збільшені. В крові: ер. - $2,8 \times 10^{12} / \text{л}$, Нв - 76 г/л, КП - 0,81, лейкоц. - $9,2 \times 10^9 / \text{л}$, тромб. - $32 \times 10^9 / \text{л}$, ШОЕ - 22 мм/год. Тривалість кровотечі 18 хв. Показанням до спленектомії при даному захворюванні є:

- a) відсутність ефекту глюкокортикоїдів
- b) неповний ефект гормонів протягом 1-2 місяців терапії
- c) неповний ефект гормонів протягом 3-4 місяців терапії
- d) дебют захворювання з виражених кровотеч, крововиливів
- e) відсутність ефекту місцевих гемостатичних засобів

A. a, b

- B. a, c
- C. d, e
- D. b, c
- E. a, d

61. В12-дефіцитна анемія може виникати на тлі всіх станів окрім:

- A. вагітності
- B. хронічного гастриту із секреторною недостатністю
- C. раку шлунку
- D. резекції шлунка
- E. синдрому мальабсорбції

62. Причинами фолієвої-дефіцитної анемії може бути все крім:

- A. прийом протисудомних препаратів
- B. вегетаріанство
- C. зловживання алкоголем
- D. гемоліз еритроцитів
- E. важкі захворювання печінки

63. Лікування фолієвої-дефіцитної анемії проводиться шляхом призначення:

- A. препаратів фолієвої кислоти всередину
- B. вітаміну В12
- C. вітаміну В12 і фолієвої кислоти
- D. поєднанням вітамінів С, В12 і фолієвої кислоти
- E. спеціальної дієти

64.3 призначення якого препарату слід починати лікування при виявленні у хворого мегалобластної анемії неуточненого генезу?

- A. вітаміну В12
- B. преднізолону
- C. вітамінів В6 і В1
- D. фолієвої кислоти
- E. препаратів заліза

65. Що не є характерним для В12-дефіцитної анемії:

- A. наявність у хворих симптомів фунікулярного мієлозу

В. мегалобластний тип кровотворення

С. гіперхромна анемія

Д. гіпохромна анемія

Е. зниження кількості лейкоцитів

66. На швидкість осідання еритроцитів впливають всі фактори, крім:

А. білки гострої фази

В. підвищена концентрація імуноглобулінів

С. гіпоальбумінемія

Д. вагітність

Е. анемія

67. У хворих на В12-дефіцитну анемію після призначення вітаміну В12 поява ретикулоцитозу очікується:

А. на 12-14 добу

В. на 2-3 добу

С. на 4-5 добу

Д. на 16-18 добу

Е. через місяць

68. Всі твердження щодо причин розвитку залізодефіцитної анемії правильні, крім:

А. внаслідок частих повторних кровотеч

В. внаслідок порушення всмоктування заліза

С. через підвищену втрату заліза (лактація, вагітність)

Д. внаслідок відсутності внутрішнього фактору Кастла

Е. тривале вегетаріанство

69. Які зміни периферичної крові характерні для залізодефіцитної анемії:

А. гіпохромна, мікроцитарна

В. гіперхромна, макроцитарна

С. нормохромна, макроцитарна

Д. гіперхромна мікроцитарна

Е. гіпохромна макроцитарна

70. Для мієлограми хворого на В12-дефіцитну анемію характерний:

А. мегалобластний тип кровотворення.

В. нормобластний тип кровотворення з роздратуванням еритроїдного паростка.

С. спустошений кістковий мозок.

Д. незмінена картина кісткового мозку

Е. мієлобластний тип кровотворення

71. Хворий 68 років скаржиться на слабкість, пітливість, схуднення на 10 кг за 2 роки. Збільшені печінка, селезінка та все групи лімфовузлів. Аналіз крові: Нв - 85 г/л, Ер - $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. $135,0 \times 10^9$ /л, п/я - 3%, лімф. - 96%, мон. - 1%, ШОЕ - 28 мм/год. Загальний білірубін 45 мкмоль/л, прямий - 11 мкмоль/л. Залізо сироватки - 28 ммоль/л, рівень феритину - 46 нг/мл, проба Кумбса позитивна. Метод дослідження, достатній в даному випадку для підтвердження основного діагнозу:

А. аналіз периферичної крові

В. стерильна пункція

С. визначення осмотичної резистентності еритроцитів

Д. біопсія лімфовузла

Е. пункція селезінки

72. Якому найбільш ймовірному захворюванню відповідає даний аналіз крові: Нв - 90 г/л, ер. - $4,5 \times 10^{12}$ /л, КП - 0,72, л. - $4,5 \times 10^9$ /л, п. - 3%, с. - 57%, е. - 1%, мон. - 9%, ретикулоцити - 12%, л. - 30%, тромб. - 180×10^9 /л, ШОЕ - 15 мм/год.

А. В12-дефіцитна анемія

В. Хронічний мієлолейкоз

С. Залізодефіцитна анемія

Д. Гемолітична анемія

73. Хворий 68 років скаржиться на слабкість, пітливість, схуднення на 10 кг за 2 роки. Збільшені печінка, селезінка та все групи лімфовузлів. Аналіз крові: Нв - 85 г/л, Ер - $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. $135,0 \times 10^9$ /л, п/я - 3%, лімф. - 96%, мон. - 1%, ШОЕ - 28 мм/год. Загальний білірубін 45 мкмоль/л, прямий - 11 мкмоль/л. Залізо сироватки - 28 ммоль/л, рівень феритину - 46 нг/мл, проба Кумбса позитивна. Яка причина погіршення стану хворого?

А.бластний криз

В. шлунково-кишкова кровотеча

С. аутоімунний гемоліз

Д. гострий гепатит

Е. агранулоцитоз

74. Назвіть найбільш ймовірне захворювання при наступних результатах дослідження крові: Нв - 60 г/л, ер. - $1,8 \cdot 10^{12}/л$, КП- 1,11, тромб. $60 \cdot 10^9/л$, л. - $2,0 \cdot 10^9/л$, Е - 3%, мон. -7%, лімф. - 46%, п.- 4%, с. - 30%, виражений анізонитоз, пойкилоцитоз, ШОЕ - 15 мм/год. Білірубін у сироватці крові 40 мкмоль/л, прямий – 12 мкмоль/л.

А. Гіпопластична анемія

В. Гемолітична анемія

С. В12 - дефіцитна анемія

Д. Метастази раку в кістковий мозок

Е. Залізодефіцитна анемія

75. Визначте, яким найбільш ймовірним патологічним процесам відповідає дана ситуація: Нв - 60 г/л, ер. - $2,0 \cdot 10^{12}/л$, КП - 1,0 ретикулоцити - 1%, тромб. - $30 \cdot 10^9/л$, л. - $1,8 \cdot 10^9/л$, п. - 1%, с. - 14%, е. - 3%, мон.- 5%, б.- 1%, лімф. - 76%, ШОЕ - 15 мм/г, анізоцитоз, пойкилоцитоз. Загальний білірубін крові - 18 мкмоль/л, селезінка і лімфатичні вузли не збільшені.

А. В12-дефіцитна анемія

В. Залізодефіцитна анемія

С. Апластична анемія

Д. Лейкоз

Е. Системний червоний вовчак

76. Назвіть найбільш ймовірну патологію: Нв - 150 г/л, ер. - $5,0 \cdot 10^{12}/л$, КП - 1,0 лейкоц. - $1,0 \cdot 10^9/л$, п/я -1%, с/я - 2%, е. -3, б. - 1%, мон. - 6%, лімф. - 84%, плазмат. кл. - 3%, тромб. $180 \cdot 10^9/л$, ШОЕ - 50 мм/год

А. Лейкемоїдна реакція

В. Хронічний лімфолейкоз

С. Апластична анемія

D. Системний червоний вовчак

E. Агранулоцитоз

77. Хворий 68 років скаржиться на слабкість, пітливість, схуднення на 10 кг за 2 роки. Збільшені печінка, селезінка та все групи лімфовузлів. Аналіз крові: Нв - 85 г/л, Ер - $3,0 \times 10^{12}/л$, лейкоц. $135,0 \times 10^9/л$, п/я - 3%, лімф. - 96%, мон. - 1%, ШОЕ - 28 мм/год. Загальний білірубін 45 мкмоль/л, прямий - 11 мкмоль/л. Залізо сироватки - 28 ммоль/л, рівень феритину - 46 нг/мл, проба Кумбса позитивна.

Ваш діагноз:

A. гострий лейкоз

B. хронічний лімфолейкоз

C. В-12 дефіцитна анемія

D. хронічний мієлолейкоз

E. аутоімунна гемолітична анемія

78. Хвора 72 років, скаржиться на загальну слабкість, запаморочення, задишку, болі, відчуття тяжкості в епігастрії після прийому їжі. Об'єктивно: шкіра жовтянича, при пальпації – незначний біль в епігастрії, помірна гепато-, спленомегалія. ЗАК: Ер. $2,5 \times 10^{12}/л$, Нв - 88 г/л, ретикулоцити - 0,2%. КП 1,1, лейкоц. - $3,2 \times 10^9/л$, еоз - 2, п/я - 2, с/я - 68, л 24, м - 4. Тромб. - $150 \times 10^9/л$. ШОЕ 22 мм/год. Загальний білірубін крові - 42 ммоль/л, непрямий 33 ммоль/л.

Призначте лікування:

A. Тардіферон

B. Цианкобаламін

C. Еритроцитарна маса

D. Пантопразол

E. Преднізолон

79. Мієлодиспластичний синдром найчастіше розвивається в результаті:

A. Дефіциту вітаміну В12

B. Порушення вироблення еритропоєтину

C. Порушення функції поліпотентної стовбурової клітини

D. Вироблення аутоімунних антиеритроцитарних антитіл

E. Дефіциту фолієвої кислоти

80. Хворий 66 років скаржиться на слабкість, пітливість, схуднення на 10 кг за 2 роки. Збільшені печінка, селезінка та все групи лімфовузлів. Аналіз крові: Нв - 85 г / л, ер. $-3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоц. $135,0 \times 10^9/\text{л}$, П - 3%, лімф. - 96%, мон. - 1%, ШОЕ - 28 мм/год. Загальний білірубін 45 мкмоль/л, прямий - 11 мкмоль/л. Залізо сироватки - 28 ммоль/л, проба Кумбса позитивна. Який метод дослідження дозволить підтвердити діагноз?

- A. Визначення осмотичної резистентності еритроцитів
- B. Стернальна пункція
- C. Біопсія печінки
- D. Біопсія лімфовузла
- E. Визначення рівню антиеритроцитарних антитіл

Еталони відповідей до тестових завдань

1	C	21	C	41	C	61	A
2	E	22	B	42	A	62	D
3	E	23	A	43	C	63	A
4	D	24	D	44	D	64	A
5	B	25	A	45	A	65	D
6	C	26	C	46	B	66	D
7	C	27	D	47	A	67	C
8	C	28	B	48	B	68	D
9	D	29	C	49	B	69	A
10	B	30	C	50	C	70	A
11	A	31	C	51	C	71	C
12	C	32	D	52	E	72	D
13	A	33	B	53	E	73	C
14	C	34	B	54	D	74	C
15	E	35	D	55	A	75	C
16	B	36	E	56	E	76	B
17	E	37	A	57	A	77	B
18	C	38	A	58	B	78	B
19	E	39	C	59	C	79	C
20	B	40	A	60	E	80	B

Клінічні випадки

Клінічний випадок 1.

Жінка 34 років звернулася до сімейного лікаря зі скаргами на слабкість, втомлюваність, випадіння волосся.

В загальному аналізі крові виявлена анемія середнього ступеню тяжкості - еритроцити $3,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb – 86 г/л, Ht – 27%. Еритроцитарні індекси: MCV - 77,1 фл, MCH - 24,6 пг, MCHC – 318,5 г/л тобто анемія є мікроцитарною та гіпохромною.

Попередній діагноз: залізодефіцитна анемія. При подальшому біохімічному дослідженні крові отримані результати: зниження показників феритину (4 мкг/л), заліза сироватки (6,2 мкмоль/л), насичення трансферину залізом (6,2%), збільшення ЗЗЗС (100 мкмоль/л).

Заключний діагноз: залізодефіцитна анемія, середньої тяжкості. Після двотижневого курсу лікування пероральними препаратами заліза пацієнтка відзначила поліпшення самопочуття, рівень Hb збільшився до 107 г/л.

Клінічний випадок 2.

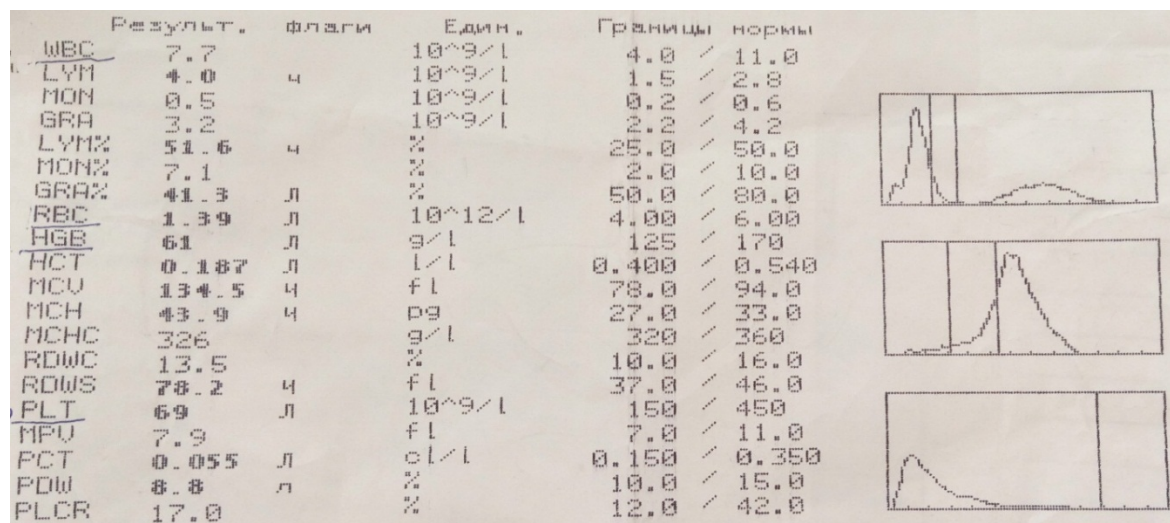
Чоловік 89 років госпіталізований до кардіологічного відділення зі скаргами на біль за грудиною і загальну слабкість. В анамнезі - артеріальна гіпертензія, неревматичний аортальний стеноз.

В загальному аналізі крові (рис. б) виявлена тяжка анемія - зниження еритроцитів – $1,39 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb - 61 г/л та Ht – 18,7%. Також спостерігається низький рівень тромбоцитів - $69 \cdot 10^9/\text{л}$. Аналізуючи еритроцитарні індекси: MCV - 134,5 фл, MCH - 43,9 пг, MCHC – 326 г/л можна зробити висновок, що анемія є макроцитарною та гіперхромною.

Біохімічний аналіз крові: збільшення загального білірубіну (59,1 мкмоль/л) за рахунок непрямого білірубіну (44,2 мкмоль/л).

Попередній діагноз: В-12/фолієводефіцитна анемія.

Рис 6. Клінічний випадок 2, аналіз крові.



Результати додаткових біохімічних досліджень крові: сироваткове залізо 27,8 мкмоль/л, феритин - 217 мкг/л, вітамін В12 - 50 пмоль/л, фолати - 24 нг/мл. Заключний діагноз: тяжка В-12-дефіцитна анемія. Пацієнту призначений ціанокобаламін внутрішньом'язово. Через тиждень в аналізі крові відмічений ретикулоцитоз - 3%, збільшення рівня Нв до 70 г/л.

Клінічний приклад 3.

Хворий 60 років був госпіталізований зі скаргами на триразове блювання кров'ю, випорожнення темного кольору, значну загальну слабкість. При проведенні верхньої ендоскопії ШКТ виявлена хронічна виразка цибулини 12-палої кишки, що кровоточить, і множинні ерозії шлунку.

В загальному аналізі крові виявлено значне зниження показників еритроцитів $2,08 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 64 г/л, Нt - 18% - анемія тяжкого ступеню. Також спостерігався лейкоцитоз $48 \cdot 10^9/л$ і тромбоцитоз ($458 \cdot 10^9/л$).

Еритроцитарні індекси: MCV -86,5 фл, MCH -30,7 пг, MCHC - 355 г/л - анемія є нормоцитарною і нормохромною. Типовими змінами при гострій кровотечі є лейкоцитоз та підвищення рівня тромбоцитів.

Клінічний діагноз: тяжка гостра постгеморагічна анемія. Значний обсяг крововтрати супроводжувався у пацієнта клінічними ознаками геморагічного шоку, 1 ступеню. У зв'язку з цим хворому проводилися трансфузії еритроцитарної маси та кристалоїдів. Через 5 днів стан пацієнта стабілізувався, рівень Нв збільшився до 100 г/л.

ОСНОВНІ ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ЗДОРОВИХ ДОРΟΣЛИХ ОСІБ

Загальний аналіз крові

Еритроцити (RBC), 10 клітин в 12 ступені на літр крові (10*12/л, тера/літр) чоловіки жінки	4,4 – 5,0 3,8 – 4,5
Гемоглобін (HbG, Hb), грамів на літр крові (г/л) чоловіки жінки	130 – 160 120 – 140
Гематокрит (Ht), % чоловіки жінки	39 – 49 35 – 45
Кольоровий показник (ЦП)	0,8 – 1,0
Усереднене значення обсягу еритроцита (MCV), фемтолітр (фл)	80 – 100
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), пикограмм (пг)	26 – 34
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC), грамів на децилітр (г/дл)	3,0 – 37,0
Анізоцитоз еритроцитів (RDW), %	11,5 – 14,5
Ретикулоцити (RET) % ‰	0,2 – 1,2 2,0 – 12,0
Лейкоцити (WBC), 10 клітин в 9 ступені на літр крові (10*9/л, гіга/літр)	4,0 – 9,0
Базофіли (BASO), %	0 – 1
Базофіли (BASO), 10*9/л (абсол. значення)	0 – 0,065
Еозинофіли (EO), %	0,5 – 5
Еозинофіли (EO), 10*9/л	0,02 – 0,3
Нейтрофіли (NEUT), % Міелоцити, % Юні, % паличкоядерні нейтрофіли, % в абсолютних значеннях, 10*9/л сегментоядерні нейтрофіли, % в абсолютних значеннях, 10*9/л	47 – 72 0 0 1 – 6 0,04 – 0,3 47 – 67 2,0 – 5,5
Лімфоцити (LYM), %	19 – 37
Лімфоцити (LYM), 10*9/л	1,2 – 3,0
Моноцити (MON), %	3 – 11
Моноцити (MON), 10*9/л	0,09 – 0,6
Тромбоцити (PLT), 10*9/л	180,0 – 320,0

Усереднене значення обсягу тромбоцита (MPV), фл або мкм ³	7 – 10
Анізоцитоз тромбоцитів (PDW),%	15 – 17
Тромбокріт (PCT),%	0,1 – 0,4
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), мм/год	
чоловіки	1 – 10
жінки	2 -15

Клітинний склад кісткового мозку дорослої людини

(за В. В. Соколовим і І. А. Грибовою)

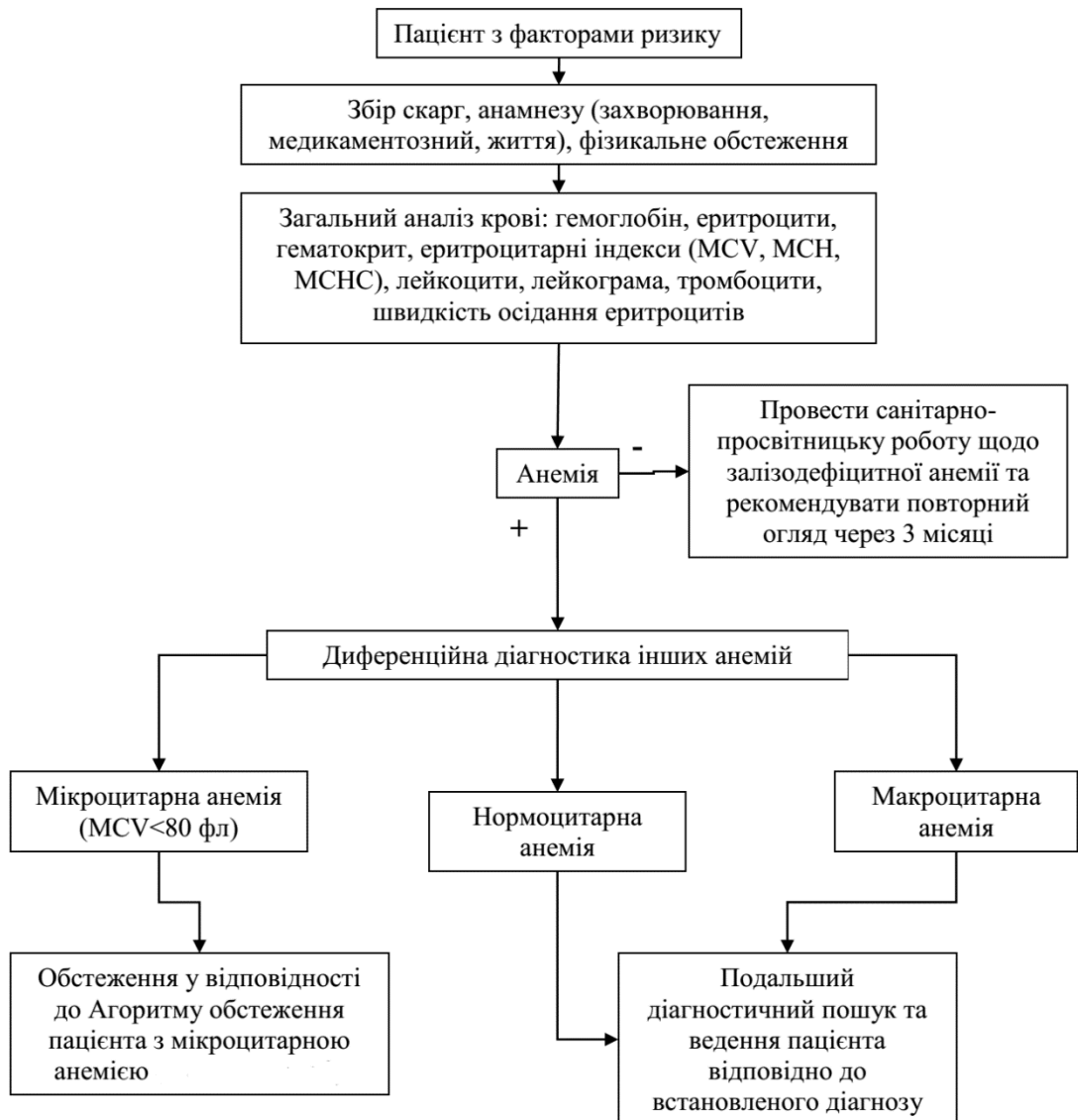
Елементи кісткового мозку	Середнє значення	Межі норми (%)
Недиференційовані бласти	0,6	0,1–1,1
Мієлобласти	1,0	0,2–1,7
Всі нейтрофільні елементи	60,8	52,7–68,9
Промієлоцити	2,5	1,0–4,1
Мієлоцити	9,6	6,9–12,2
Метамієлоцити	11,5	8,0–14,9
Паличкоядерні	18,2	12,8–23,7
Сегментоядерні	18,6	13,1–24,1
Еозинофіли всіх генерацій	3,2	0,5–5,8
Базофіли	0,2	0–0,5
Еритробласти	0,6	0,2–1,1
Пронормобласти	0,6	0,1–1,2
Нормобласти:		
Базофільні	3,0	1,4–4,6
Поліхроматофільні	12,9	8,9–16,9
Оксифільні	3,2	0,8–5,6
Всі еритроїдні елементи	20,5	14,5–26,5
Лімфоцити	9,0	4,3–13,7
Моноцити	1,9	0,7–3,1
Плазматичні клітини	0,9	0,1–1,8
Ретикулярні клітини	0,9	0,1–1,6
Кількість мегакаріоцитів (клітин у 1 мкл)		50-150
Лейкоеритробластичне співвідношення	3,3	2,1–4,5
Індекс дозрівання еритронормобластів	0,8	0,7–0,9
Кістковомозковий індекс нейтрофілів	0,7	0,5–0,9
Кількість мієлокаріоцитів (тис/мкл)	118,4	41,6-195,0

Судинно-тромбоцитарний гемостаз

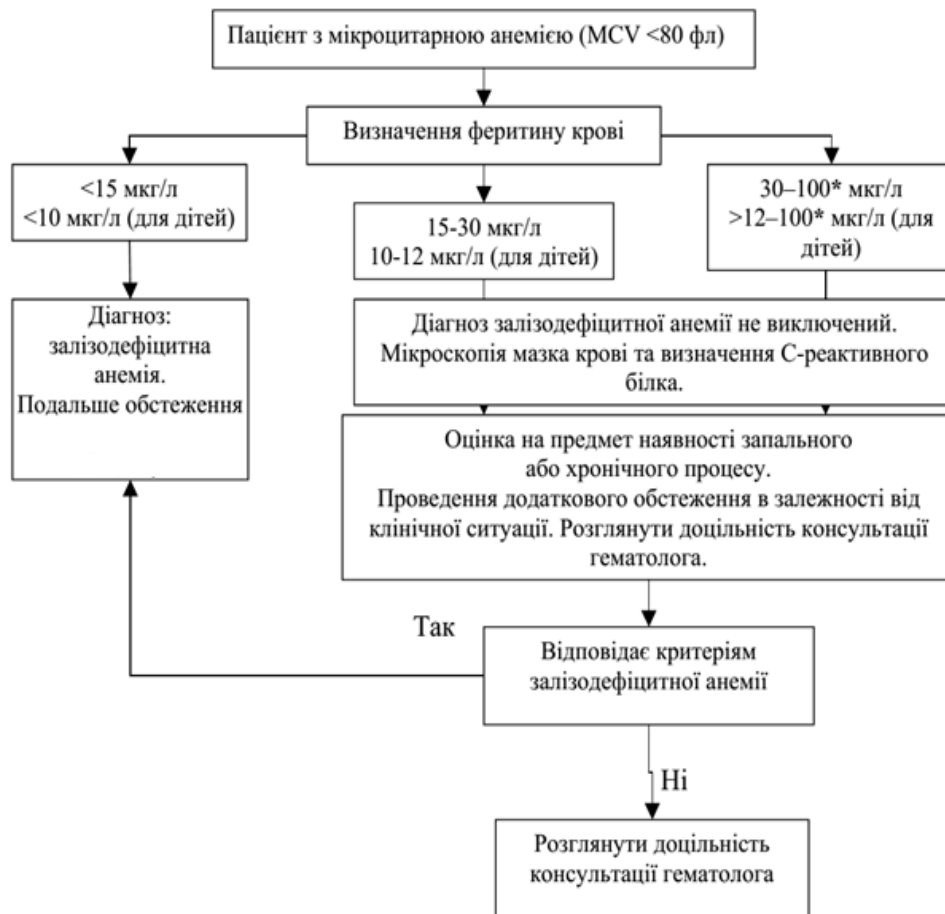
Методи дослідження	норма
Манжеточна проба Румпель-Леєде-Кончаловського	менше 10 петехій на 5 см
Метод Д'юка	не більше 4 хв
Метод Айві	до 8 хв
Кількість тромбоцитів	180-320 x 10 ⁹ /л
Ретракція згустку крові	40-95%
Визначення ретенції тромбоцитів	20-55%
Визначення агрегації тромбоцитів	10-60 с
Визначення часу згортання крові	5-10 хв
Активованій час рекальціфікації плазми	60-120 с, з каоліном - 50-70 с
Активований частковий (парціальний) тромбопластиновий час (АЧТЧ)	35-50 с.
Протромбіновий час	12-18 с
Тромбіновий час	15-18
Аутокоагуляційний тест (АКТ)	
Рівень фібриногену в плазмі	2-4 г/л

АЛГОРИТМИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА З АНЕМІЄЮ

Алгоритм первинного обстеження пацієнта із підозрою на анемію

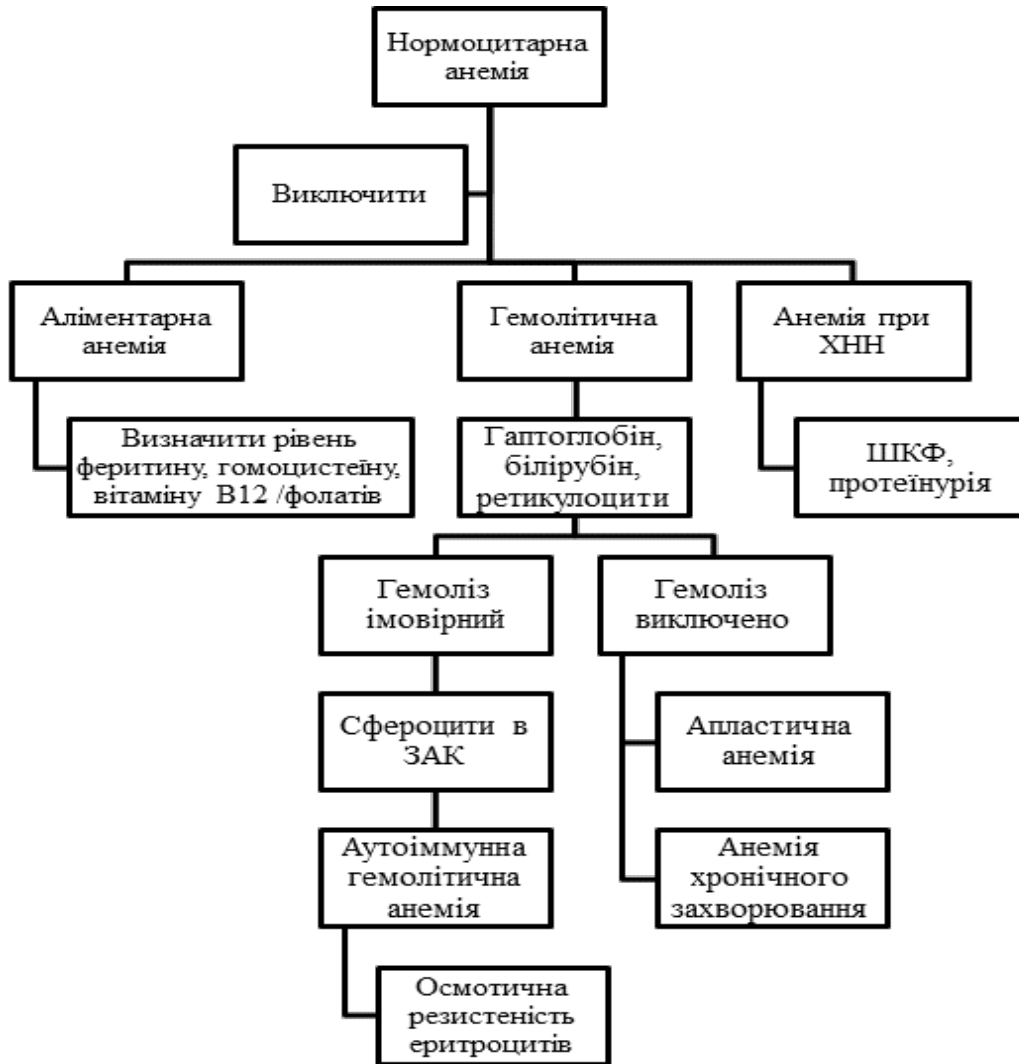


**Алгоритм обстеження пацієнта з мікроцитарною анемією
[середній об'єм еритроцита (MCV) <80 фл]**

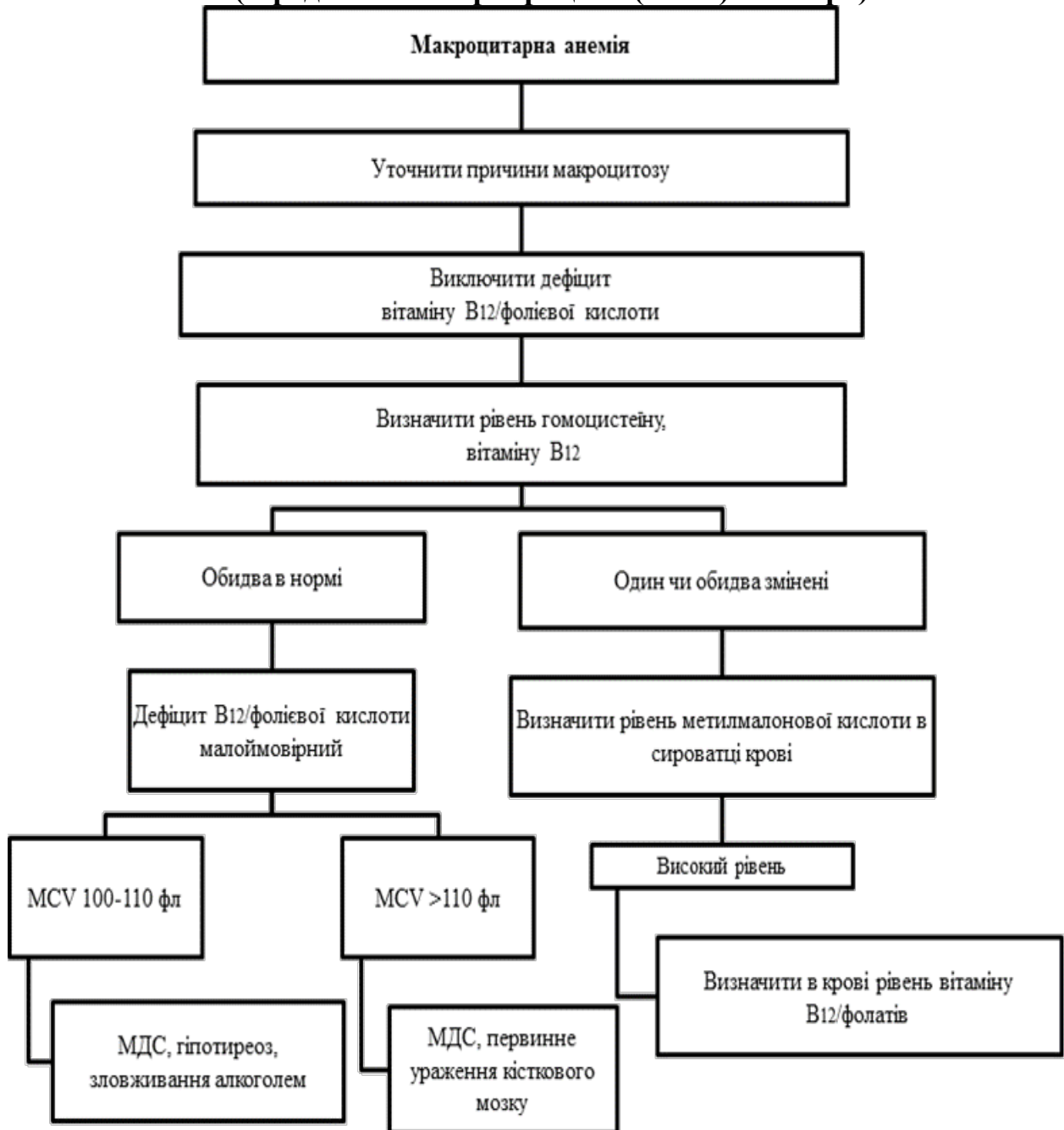


* При рівні феритину > 100 мкг/л та за наявності мікроцитарної анемії [середній об'єм еритроцита (MCV) <80 фл] пацієнт направляється на консультацію до гематолога

**Алгоритм обстеження пацієнта з нормоцитарною анемією
(середній об'єм еритроцита (MCV) 80-100 фл)**



**Алгоритм обстеження пацієнта з макроцитарною анемією
(середній об'єм еритроцита (MCV) > 100 фл)**



ОСНОВНІ АНТИАНЕМІЧНІ ЗАСОБИ

Міжнародна назва	Торговельна назва	Форма випуску	Дозування	Кіль-ть в упаковці	Найменування виробника, країна
<i>Препарати двовалентного заліза для перорального застосування</i>					
Заліза фумарат (Ferrous fumarate)	ХЕФЕРОЛ	капс. у бл. або фл.	350мг	№10х3, №30	Алкалоїд АД-Скоп'є, Республіка Македонія
Заліза сульфат (Ferrous sulfate)	ТАРДИФЕРОН	табл., прол. дії у блістері	80мг	№10х3	П'єр Фабр Медикамент Продакшн, Франція
<i>Препарати тривалентного заліза для перорального застосування</i>					
Заліза гідроксид з полімальтозою (Ferric oxide polymaltose complexes)	ФЕРУМБО	сироп по 100мл у бан. з доз. пристр.	50мг/5мл	№1	Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна
Заліза гідроксид з полімальтозою	МАЛЬТОФЕР®	табл. жув. у бл.	100мг	№10х3	Геймонат С.П.А./Віфор (Інтернешнл) Інк., Італія/Швейцарія
Заліза гідроксид з полімальтозою	ФЕРРУМ ЛЕК	табл. жув. у стрип. або бл.	100мг	№10х3	Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія
Заліза гідроксид з полімальтозою	ГЕМОЖЕТ	сироп у фл. по 100мл	50мг/5мл	№1	ЮРОПІЕН ІДЖІПШЕН ФАРМАС'ЮТІК АЛ ІНДАСТРІЗ, Єгипет
Заліза гідроксид з полімальтозою (Ferric oxide polymaltose complexes)	АКВАФЕРРОЛ	сироп у фл., 125мл	10мг/мл	№1	ПрАТ "Технолог", Україна
<i>Препарати тривалентного заліза для парентерального застосування</i>					
Заліза сахарат (Saccharated iron oxide)	СУФЕР®	р-н для в/в ін'єк. по 5мл, 10мл, 20мл у фл.	20 мг/мл	№1	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна

		(з розч. та без)			
Заліза сахарат (Saccharated iron oxide)	ВЕНОФЕР®	р-н для в/в ін'єк. по 5мл в амп.	20 мг/мл	№5	Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія
Заліза сахарат (Saccharated iron oxide)	ФЕРМЕД	р-н д/ін'єк. по 5мл в амп.	20 мг/мл	№5	Медіце Арцнайміттель Пюттер Гмбх & Ко. КГ, Німеччина
Заліза оксиду полімальтозний комплекс (Ferric oxide polymaltose complexes)	ФЕРСІНОЛ	р-н д/ін'єк по 2 мл в амп.	100 мг/2 мл	№5	Уорлд Медіцин Лімітед, Велика Британія
Заліза оксиду полімальтозний комплекс (Ferric oxide polymaltose complexes)	ФЕРИНЖЕКТ®	р-н д/ін'єк. та інф. по 2 мл в амп., по 10 мл у фл.	50 мг/мл	№1, №5	Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія
Комбіновані препарати					
Заліза амонійного цитрат + ціанокобаламін + кислота фолієва (Ferrous ammoniac citrate + cyanocobalamin + folic acid)	ГЕМОФЕРОН	р-н орал. по 200мл у фл.	40мг/0,3мг/0,01мг	№1	Спільне українсько-іспанське підприємство "Сперко Україна", Україна
Заліза сульфат + кислота фолієва (Ferrous sulfate + folic acid)	ГІНО-ТАРДИФЕРОН	табл., в/о прол. дії у бл.	80мг/0,35мг	№10х3	П'єр Фабр Медикамент Продакшн, Франція
Заліза сульфат + Серин (Ferrous sulfate + Serine)	АКТИФЕРИН	капс. м'які у бл.	34,35мг/129мг	№10х2	Меркле ГмбХ
Заліза глюконат + марганцю глюконат + міді глюконат (Ferrous gluconate + mangani gluconate + cuprous gluconate)	ТОТЕМА	р-н орал. по 10мл в амп.	50мг/1,33мг/0,7мг	№20	Іннотера Шузі, Франція
Заліза сульфат + Кислота аскорбінова (Ferrous sulfate + Ascorbic acid)	ФЕРОПЛЕКТ	табл., в/о у бл. в пач.	50мг/30мг	№10х3, №10х6	Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна

Список використаної літератури

Заліза сульфат + Кислота аскорбінова (Ferrous sulfate + Ascorbic acid)	СОРБІФЕР ДУРУЛЕС	табл., в/о з м/в у фл.	320мг/60мг	№30	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина
Заліза гідроксид з полімальтозою + кислота фолієва	МАЛЬТОФЕР® ФОЛ	табл. жув. у бл.	100мг/0,35мг	№10x3	Віфор С.А./Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія/Швейцарія
Препарати для лікування мегалобластних анемії					
Кислота фолієва (Folic acid)	ФОЛІЄВА КИСЛОТА	табл. у бл.	1мг	№50	ПАТ "Вітаміни", Україна
Кислота фолієва (Folic acid)	ФОЛІЄВА КИСЛОТА	табл. у бл.	1мг	№50	ПАТ "Київський вітамінний завод", Україна
Кислота фолієва (Folic acid)	ВІТРУМ® ФОЛІКУМ	табл., в/о у бл.	400мкг	№30, №60, №90	Юніфарм, Інк., США
Ціанокобаламін (Cyanocobalamin)	ЦІАНОКОБАЛ АМІН (ВІТАМІН В12)	р-н д/ін'єк. в амп. по 1мл у пач.	0,5 мг/мл	№10	АТ "Лекхім-Харків", Україна
Ціанокобаламін (Cyanocobalamin)	ЦІАНОКОБАЛ АМІН (ВІТАМІН В12)	р-н д/ін'єк. в амп. по 1мл у кор.	0,5 мг/мл	№10	ПАТ "Галичфарм", Україна
Ціанокобаламін (Cyanocobalamin)	ЦІАНОКОБАЛ АМІН-ДАРНИЦЯ (ВІТАМІН В12-ДАРНИЦЯ)	р-н д/ін'єк. в амп. по 1мл у конт. чар/уп.	0,2мг/мл, 0,5мг/мл	№5x2	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
Препарати еритропоєтину					
Епоетин альфа (Epoetin alfa)	БІНОКРИТ®	р-н д/ін'єк. у шпр.	2000 МО, 10000МО, 40000МО/мл	№3	Сандоз ГмБХ, Австрія
Епоетин альфа (Epoetin alfa)	ЕМАВЕЙЛ	р-н д/ін'єк. у шпр.	2000МО, 4000МО, 3000МО, 10000МО/мл		ТОВ "Юрія-Фарм", Україна
Епоетин альфа (Epoetin alfa)	ЕПОБІОКРИН® /Epoebioscrinum®	р-н д/ін'єк. в амп. та фл.	1000МО, 2000МО, 4000МО, 10000МО/мл	№6, №10	ПрАТ "БІОФАРМА"/ТОВ "ФЗ "БІОФАРМА", Україна/Україна
Епоетин альфа (Epoetin alfa)	Епоетин-Фармекс Еритропоетин (епоетин-альфа) людини рекомбінантний	р-н д/ін'єк. у фл.	2000 МО, 4000МО/мл	№5	ТОВ "Фармекс Груп" (із "in bulk" виробництва "Center of Molecular Immunology", Куба), Україна
Епоетин альфа (Epoetin alfa)	ЕПРЕКС	р-н д/ін'єк. у шпр. із зах. пристр. Protecс™	2000МО /0,5мл	№6	Сілаг АГ, Швейцарія

Епоетин альфа (Epoetin alfa)	РЕКОРМОН®	р-н д/ін'єк. у шпр.	2000МО /0,3мл 30000МО /0,6мл	№4, №6	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія
Метокси поліетилен гліколь-епоетин бета (Methoxy polyethylene glycol-epoetin)	МИРЦЕРА®	р-н д/ін'єк. у шпр.	50мкг, 75мкг, 100мкг, 250мкг/0,3мл	№1	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

1. Богданов А.Н. Анемии в пожилом и старческом возрасте / А.Н. Богданов, С.Г. Щербак, Д. Павлович // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - Том 10, № 2. -2018. – С. 19-26
2. Видиборець С.В. Сучасні аспекти вітамін-В12-дефіцитної анемії / С.В. Видиборець, С.М. Гайдукова, Ю.Ю. Попович // Семейная медицина. - №1 (81). – 2019. – С. 34-40.
3. Гайдукова С.Н. Современная тактика лечения железодефицитной анемии / С.Н. Гайдукова, С.В. Видиборець // Семейная медицина. - №4 (66). – 2016. – С. 22-28.
4. Гематология: национальное руководство / под ред. проф. О.А. Рукавицына. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2015. – 776 с.
5. Дифференциальная диагностика анемий / Левина А.А., Мещерякова Л. М., Цибульская М.М [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. - № 12. – С. 26-30.
6. Зубрихина Г.Н. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях / Г.Н. Зубрихина, В.Н. Блиндарь, И.И. Матвеева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. - 61(3). – С. 144-150.
7. Наказ МОЗ України від 02.11.15 № 709 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. залізодефіцитна анемія» - Київ, 2015. - 49 с.
8. Патоморфологія та гістологія: Атлас. Зербіно Д. Д., Багрій М. М., Боднар Я. Я., Діброва В. А. Вінниця, Нова книга, 2015. - 800с.
9. Стемпень Т.П. Клиническая лабораторная гематология / Т.П. Стемпень, С.В.

Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2016 –232 с.

10. Шамов И. А. Железо, абсорбция, транспорт. / И. А. Шамов, П. О. Гасанова // Вестник гематологии. – Т. XII, № 1. – 2016. – С. 31-38

11. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting / U. Jäger et al. // Blood Reviews. – 41. – 2020. – 100648.

12. Devalia, V., Hamilton, M.S., Molloy, A.M. British Committee for Standards in Haematology, 2014. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders // British journal of haematology. - 166(4). - P. 496-513.

13. Chaparro C. M.. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries / C. M. Chaparro, P. S. Suchdev // Ann N Y Acad Sci. – 2019. – Vol. 1450(1). – P. 15–31.

14. Iron deficiency or anemia of inflammation? / M. Nairz, I. Theurl, D. Wolf [et al.] // Wien Med Wochenschr. -2016. – Vol.166. – P. 411–423.

15. Iron deficiency - diagnosis and management. BC Guidelines: Guidelines and Protocols Advisory Council, 2019. [Електронний ресурс] <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/iron-deficiency>.

16. Nagao T. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults / T. Nagao, M. Hirokawa // J Gen Fam Med. - 2017. - 18(5). - P. 200-204.

17. Weiss G. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz, L. T. Goodnough // Blood. – 2019. - 133 (1). – P. 40–50.

18. World Health Organization. 2011. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity Accessed August 4, 2017 [Електронний ресурс]. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.

Рекомендована література

Основна

1. Гематология: национальное руководство / под ред. проф. О.А. Рукавицына. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2015. – 776 с.
2. Наказ МОЗ України від 02.11.15 № 709 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги.

залізодефіцитна анемія» - Київ, 2015. - 49 с.

3. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб крові та кровотворних органів : навч.-метод посіб. до практ занять та самостійної роботи студентів з дисципліни "Внутрішня медицина" / В. Д. Сиволап та ін. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. – 340 с.

Допоміжна

1. Атлас по гематологии. Тэмл Х., Диам Х., Хаферлах Т. Пер. с англ. Под ред. В.С. Камышникова. М., 2017, 208 с.
2. Богданов А.Н. Изменения системы крови в клинической практике / А.Н. Богданов., С.В. Волошин, Т.Г. Кулибаба. - М., 2017. - 172 с.
3. Сиволап В.Д. Діагностика та лікування анемії у людей похилого віку: навчальний посібник / В.Д. Сиволап, О.В. Назаренко. – Запоріжжя: ЗДМУ. – 2018. – 88 с.
4. Сиволап В.Д. Клінічна оцінка результатів лабораторних та інструментальних досліджень при хворобах крові та кровотворних органів: навч. посіб. / В. Д. Сиволап, Д. А. Лашкул, О. О. Солов'юк. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2015. – 100 с.

Електронні ресурси

1. **AMA (American Medical Association)** - <https://www.ama-assn.org/>
2. **American Society of Hematology** - <https://www.hematology.org/>
3. **British Medical Journal** – <https://www.bmj.com/>
4. **British Society for Haematology Guidelines** - <https://b-s-h.org.uk/guidelines/>
5. **International Society of Hematology** - <https://www.ishworld.org/>
6. **International Society for Laboratory Hematology** - <https://www.islh.org/web/index.php>
7. **Journal of Hematology** - <https://www.thejh.org/index.php/jh>
8. **Medscape** – <https://www.medscape.com/>
9. **Open Journal of Blood Diseases** - <https://www.scirp.org/journal/ojbd/>
10. **The European Hematology Association** - <https://ehaweb.org/>