

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

**КЛІНІЧНА ГЕМАТОЛОГІЯ**  
**Частина 1. Анемії**

*Методичні вказівки*  
*для студентів і лікарів-інтернів*

Затверджено  
вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 11 від 19.11.2015.

**Харків**  
**ХНМУ**  
**2015**

Клінічна гематологія. Частина 1. Анемії : метод. вказ. для студентів і лікарів-інтернів / упоряд. Л. В. Журавльова, О. О. Янкевич. – Харків : ХНМУ, 2015. – 44 с.

Упорядники      Л. В. Журавльова  
                            О. О. Янкевич

# 1. СИСТЕМА КРОВІ (ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ)

## Функціональна анатомія і фізіологія системи крові

Кров тече по всьому тілу в судинній системі і складається з плазми і трьох клітинних компонентів:

- червоні клітини, які переносять кисень від легенів до тканин;
- білі клітини, які захищають від інфекції;
- тромбоцити, які взаємодіють з кровоносними судинами і факторами згортання крові, щоб підтримувати цілісність судин і запобігати кровотечі.

### Характеристики клітин крові

Червоні кров'яні клітини (еритроцити) – без'ядерні, двоопуклі дисковидні клітини, наповнені гемоглобіном – основним білком, який зв'язує кисень. Еритроцити транспортують дихальні гази: кисень і вуглекислий газ. Зрілі еритроцити циркулюють близько 120 днів.

Білі клітини (лейкоцити) в крові включають гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли і базофіли) і агранулоцити (моноцити і лімфоцити).

Нейтрофіли є найбільш поширеними білими кров'яними клітинами в крові дорослих. Їх основна функція полягає у здатності розпізнавати, поглинати і знищувати чужорідні частинки і мікроорганізми. Велике депо зберігання зрілих нейтрофілів існує в кістковому мозку. Кожен день близько  $10^{11}$  нейтрофілів поступають до кровообігу, де ці клітини вільно циркулюють або прикріплені до ендотелію судин. Фізичні вправи або підвищення катехоламінів здатні збільшити кількість клітин, що циркулюють в крові. Нейтрофіли проводять 6–10 год в обігу, перш ніж зникнути, головним чином, руйнуючись селезінкою. Крім того, вони поступають в тканини і або споживаються в запальному процесі, або зазнають апоптозу (запрограмованої загибелі клітин) і фагоцитозу макрофагами.

Еозинофіли представляють 1–6 % циркулюючих білих клітин. Вони зберігаються в обігу протягом 8–12 год і можуть виживати в тканинах протягом додаткових 8–12 днів при відсутності стимуляції. Еозинофіли мають фагоцитарну функцію, і їх гранули містять пероксидазу, здатну генерувати активні форми кисню і білки, що беруть участь у внутрішньоклітинному знищенні найпростіших і гельмінтів. Вони також беруть участь в алергічних реакціях.

Базофіли зустрічаються рідше, ніж еозинофіли, і складають менше 1 % циркулюючих білих клітин. Тривалість їх життя становить близько 3–10 днів. Ці клітини беруть участь у реакції гіперчутливості. Тучні клітини нагадують базофіли, але тільки в тканинах.

Моноцити є найбільшими з білих клітин, які циркулюють протягом декількох годин, а потім мігрують у тканини, де вони стають макрофагами, клітинами Купфера або антигенпрезентуючими дендритними клітинами. Останні здатні фагоцитувати залишки клітин після апоптозу і мікроорганізми.

Лімфоцити виникають із плюрипотентних гемопоетичних стовбурових клітин у кістковому мозку. Існують два основні типи: Т-клітини (які опосередковують клітинний імунітет) і В-клітини (які опосередковують гуморальний імунітет). Лімфоїдні клітини, які мігрують у тимус, перетворюються на Т-клітини, тоді як В-клітини формуються в кістковому мозку. Більшість лімфоцитів (приблизно 80 %) в кровообігу – це Т-клітини. Субпопуляції лімфоцитів можуть бути визначені за конкретними функціями, а тривалість їх життя може варіювати від декількох днів до декількох років.

Тромбоцити утворюються в кістковому мозку з мегакаріоцитів. До 3 000 тромбоцитів відшаровуються у вигляді фрагментів від кожного з мегакаріоцитів у кровообіг через синусоїди кісткового мозку. Формування і дозрівання мегакаріоцитів стимулюються тромбопоетином, який виробляється в печінці. Тромбоцити циркулюють протягом 8–10 днів, перш ніж вони будуть знищені в ретикулоендотеліальній системі. Близько 30 % периферичних тромбоцитів, як правило, знаходяться у селезінці і не циркулюють. Основною функцією тромбоцитів є участь у формуванні згустку.

### **Кровотворення**

Кровотворення – це процес, у якому зі стовбурових клітин кісткового мозку формуються всі типи клітин, які присутні в крові. У цьому процесі приблизно  $4 \times 10^{11}$  клітин виробляються щодня, і це число може збільшитися в десять разів або більше у разі підвищеної потреби (крововтрата, гемоліз).

Гемопоетичні стовбурові клітини становлять від  $10^5$  до  $10^6$  клітин кісткового мозку (тільки  $\approx 0,01$  % загального числа клітин кісткового мозку). Вони морфологічно не відрізняються від інших клітин-попередників або малих лімфоцитів, але можуть бути ідентифіковані за допомогою фізичних характеристик і фіксації моноклональних антитіл до поверхневих білків клітини. Двома важливими характеристиками гемопоетичних стовбурових клітин є здатність диференціюватися в усі типи клітин крові та самовідновлюватися.

У здорової дорослої людини від 100 до 1 000 плюрипотентних стовбурових клітин піддаються поділу кожен день, і після 25 до 30 поділів, під час яких вони поступово втрачають потенціал розвитку, утворюються приблизно  $1 \times 10^9$  клітин, кожна з яких належить до однієї лінії гематопоезу (еритроцити, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, моноцити, тромбоцити, Т-лімфоцити, В-лімфоцити). Останні, вчинені попередниками клітин, потім продовжують ділитися і диференціюватися в зрілі типи клітин крові за допомогою комплексної дії кількох клонально-специфічних і неспецифічних факторів транскрипції, індукованих програмою експресії генів. Отримані примітивні клітини-попередники не можуть бути ідентифіковані морфологічно, тому вони мають назви відповідно до типів лінії (аболонії), які вони утворюють при культивуванні клітин у експерименті.

КУО-ГМ (колонієутворююча одиниця гранулоцитів і моноцитів) є групою стовбурових клітин, яка виробляє гранулоцитарну і моноцитарну лінії гематопоезу, КУО-Е виробляє еритроїдні клітини, а КУО-Мег – мегакаріоцити, в кінцевому рахунку – тромбоцити.

Регулювання кількості кожного типу клітин ретельно контролюється паракринними та ендокринними гемопоетичними факторами росту, які надають антиапоптотичні, проліферативні і диференційні ефекти на гемопоетичні стовбурові клітини-попередники, а також впливають на дозрівання клітин крові. Деякі з них, такі, як гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ), інтерлейкін-3 (ІЛ-3) і фактор стовбурових клітин (ФСК), діють на широке коло типів клітин на різних стадіях диференціювання. Інші, такі, як еритропоетин, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) і тромбопоетин, є специфічними для кожної лінії гематопоезу. Багато з цих факторів росту в даний час синтезовані за допомогою технології рекомбінантної ДНК і використовуються в якості лікування.

В ембріональному періоді гематопоез відбувається в печінці і селезінці, а потім в червоному кістковому мозку – в мозковій порожнині всіх кісток. У дитинстві червоний кістковий мозок поступово замінюється жиром (жовтий кістковий мозок), так що у дорослих нормальний гематопоез обмежується кістками хребта, таза, грудини, ребер, ключиць, черепа, проксимальною частиною плечової кістки і стегнової кістки.

## **2. АНЕМІЯ (ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ)**

### **Ключові поняття**

1. Анемія – це зниження нижче норми концентрації гемоглобіну і/або еритроцитів в організмі, що призводить до зменшення можливості крові транспортувати кисень.

2. Загальні ознаки та симптоми анемії включають втому, млявість, запаморочення, утруднене дихання, головний біль, набряк і тахікардію.

3. Стандартна початкова лабораторна оцінка анемії включає повний аналіз крові (гемоглобін і гематокрит, концентрація червоних кров'яних клітин, білих кров'яних клітин, тромбоцитів), вимірювання розміру і оцінка форми червоних кров'яних клітин.

4. Мета лікування анемії є підвищення гемоглобіну, що дозволить поліпшити здатність еритроцитів переносити кисень, полегшити симптоми і запобігти ускладненням анемії.

5. Основні причини анемії (наприклад, втрата крові, дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub> або хронічна хвороба) повинні бути визначені і враховані у процесі лікування.

## **Нормальний еритропоез**

Кисень, який потрібний для забезпечення аеробного метаболізму у тканинах, поставляється циркулюючою масою зрілих еритроцитів (червоних кров'яних клітин). Зрілий еритроцит – це клітина 8 фл у діаметрі, безядерна, дискоїдної форми, надзвичайно гнучка для того, щоб успішно проходити в мікроциркуляторному руслі. В еритроциті відсутнє ядро, але він наповнений гемоглобіном, який доставляє кисень з легень до тканин.

Нормальне виробництво червоних клітин призводить до щоденної заміни 0,8–1 % усіх циркулюючих еритроцитів в організмі, в той час як середня тривалість життя еритроцитів становить 100–120 днів. Орган, відповідальний за виробництво червоних кров'яних клітин, має назву еритрон. Еритрон є динамічним органом, що складається із пулу швидко проліферуючих еритроїдних клітин-попередників кісткового мозку і великої маси зрілих циркулюючих червоних кров'яних клітин. Розмір еритроцитарної маси відображає баланс виробництва еритроцитів і їх руйнування.

Гемоглобін – це білок, що спеціально призначений для транспорту кисню. Він складається з чотирьох ланцюгів глобіну, які оточують молекулу залізовміщуючого порфіринового пігменту, який має назву гем.

Популяція циркулюючих еритроцитів постійно оновлюється завдяки еритроїдним клітинам-попередникам у кістковому мозку, під контролем гуморальних і клітинних факторів росту. Цей цикл нормального еритропоезу є ретельно урегульованим процесом. Сенсори кисню в нирках виявляють найменші зміни в кількості кисню і, продукуючи еритропоетин, здатні регулювати еритропоез, щоб відповідати вимогам тканини.

Критичні елементи еритропоезу: виробництво еритропоетину, наявність заліза, здатність до проліферації кісткового мозку, а також ефективне дозрівання попередників еритроцитів – використовуються для первісної класифікації анемії.

## **Визначення**

*Анемія* – це клінічно-гематологічний синдром, який характеризується зниженням рівня гемоглобіну та еритроцитів у крові і зниженням постачання O<sub>2</sub> до тканин.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає анемію як рівень гемоглобіну менше 130 г/л і еритроцитів менш ніж  $4 \times 10^{12}/л$  у чоловіків і відповідно менше 120 г/л і  $3,5 \times 10^{12}/л$  у жінок.

## **Епідеміологія анемії**

Близько 30 % загальної чисельності населення світу страждає на анемію, а половина з них, близько 600 млн осіб, мають дефіцит заліза. Темпи поширеності анемії особливо високі у країнах, що розвиваються, де поширені недостатність харчів і кишкові паразити.

Анемія відповідальна за близько 841 000 смертей на рік у всьому світі. Африка і частина Азії несуть 71 % глобального тягаря щодо смертності,

при цьому в Північній Америці лише 1,4 % загальної захворюваності і смертності пов'язано з дефіцитом заліза.

Анемія, як правило, частіше зустрічається у жінок, особливо в репродуктивний період (у віці 17–49 років). Більше 12 % жінок у цьому віці страждають на анемію, в той час як серед чоловіків це число менше 2 %.

Анемія хронічного запалення вважається другою найбільш поширеною причиною анемії після дефіциту заліза. Це найбільш поширений тип анемії, який зустрічається серед госпіталізованих пацієнтів. Широкий спектр основних захворювань включає в себе гострі та хронічні інфекції, запальні та аутоімунні захворювання, рак і хронічні захворювання нирок.

Таласемії (успадковані анемії, пов'язані з аномальною структурою гемоглобіну) є найбільш поширеними у світі генетичними розладами, які впливають на майже 200 млн людей. Гемоглобінопатії особливо поширені в районах, де малярія є ендемічним захворюванням. Це відображує селективну перевагу виживання для аномальних червоних кров'яних клітин, які, ймовірно, забезпечують менш сприятливе середовище протягом еритроцитарного етапу життєвого циклу паразитів. Дуже маленькі діти з  $\alpha$ -таласемією більш сприйнятливі до нелетальної інфекції *Plasmodium vivax*. Таким чином, таласемія може згодом сприяти формуванню природного захисту проти більш летальної інфекції *P. falciparum*.

Класичний тип  $B_{12}$ -дефіциту – перніціозна анемія за епідеміологічною оцінкою, зустрічається у 0,1 % загальної чисельності населення і у 1,9 % з числа осіб, старших 60 років. За даними літератури відомо, що поширеність перніціозної анемії є вищою в Північній Європі, зокрема в скандинавських країнах. Суттєву роль у цьому може відігравати висока обізнаність щодо хвороби і гарні діагностичні можливості.

У Європі та Північній Америці щорічна захворюваність на апластичну анемію складає 2 на 1 млн осіб, а в Азії – від 4 до 7 на 1 млн. Жодна вікова група не є винятком, і, хоча синдром виникає частіше у молодих дорослих, віковий розподіл вперше діагностованих пацієнтів є бімодальним, з піками від 15 до 25 років і від 60 до 65 років.

### **Класифікація анемії**

Класифікації анемії за розміром еритроцитів, вмістом гемоглобіну та особливостями росту клітин і їх руйнування вказують на можливу причину. Етіологічна класифікація допомагає в лікуванні анемії.

1. Початкова класифікація за особливостями росту клітин і руйнування:

- дефекти виробництва клітин кісткового мозку – "гіпопроліферація" (індекс виробництва ретикулоцитів  $< 2$ );
- дефекти дозрівання еритроцитів – "неефективний еритропоєз" (індекс виробництва ретикулоцитів  $< 2$ );
- зниження виживаності еритроцитів – "втрата крові/гемоліз" (індекс виробництва ретикулоцитів  $> 2.5$ ).

2. Класифікація за розміром клітин:
  - нормоцитарна (середній об'єм клітин 80–100 фл);
  - мікроцитарна (середній об'єм клітин < 80 фл);
  - макроцитарна (середній об'єм клітин > 100 фл).
3. Класифікація за вмістом гемоглобіну:
  - нормохромна (кольоровий індекс 0,8–1,05),
  - гіпохромна (кольоровий індекс < 0,8),
  - гіперхромна (кольоровий індекс > 1,05).
4. Класифікація за етіологією і патогенезом:
  - залізодефіцитна анемія;
  - анемія хронічних захворювань;
  - В<sub>12</sub> і фолієво-дефіцитна анемії;
  - гемолітичні анемії;
  - анемія внаслідок гострої крововтрати;
  - апластична анемія.

### Індекси еритроцитів

Клінічний аналіз крові є необхідною частиною оцінки анемії і включає в себе гемоглобін, гематокрит і індекси еритроцитів:

- середній обсяг клітини, що визначається в фемтолітрах;
- середній вміст гемоглобіну в клітині, що визначається в пікограмах на клітину;
- середня концентрація гемоглобіну на одиницю об'єму еритроцитів у грамах на літр.

Формули розрахунку:

$$\text{Середній обсяг клітини в фемтолітрах (фл)} = (\text{гематокрит} \times 10) / (\text{еритроцити} \times 10^{12} / \text{л}), \text{ нормальне значення: } 90 \pm 8 \text{ фл.}$$

$$\text{Середній вміст гемоглобіну в клітині в пікограмах на клітину (пг)} = (\text{гемоглобін (г/дл)} \times 10) / (\text{еритроцити} \times 10^{12} / \text{л}), \text{ нормальне значення: } 27\text{--}31 \text{ пг.}$$

$$\text{Середня концентрація гемоглобіну на одиницю об'єму еритроцитів в грамах на літр (г/л)} = (\text{гемоглобін} \times 10) / \text{гематокрит}, \text{ нормальне значення: } 32\text{--}36 \text{ \%}.$$

$$\text{Кольоровий індекс} = \text{гемоглобін (г/дл)} / \text{еритроцити} \times 10^{12}, \text{ нормальне значення: } 0,8\text{--}1,05.$$

$$\text{Індекс виробництва ретикулоцитів} = \text{ретикулоцити} \times \text{гематокрит} / \text{гематокрит у нормі}, \text{ нормальне значення: } 2\text{--}2,5.$$

Нормальні показники середнього обсягу клітини і кольорового індексу (нормоцитарна нормохромна анемія) характерні для гемолізу, гострої крововтрати, апластичної анемії або анемії хронічного захворювання.



Низькі показники *середнього обсягу клітини* і *кольорового індексу* (мікроцитарна гіпохромна анемія) спостерігається при дефіциті заліза або таласеміях.

Високі показники *середнього обсягу клітини* і *кольорового індексу* (макроцитарна гіперхромна анемія) вказує на дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> або фолієвої кислоти або на мієлодисплазію.

Точний підрахунок ретикулоцитів є ключем до первісної класифікації анемії. Ретикулоцити – це еритроцити, які були недавно випущені у кров із кісткового мозку (1–2 дні). Вони можуть бути ідентифіковані фарбуванням барвником, який специфічний до рибосомальної РНК. Як правило, кількість ретикулоцитів становить від 1 до 2 % і відображає щоденну заміну 0,8–1,0 % загальної кількості циркулюючих еритроцитів. Коригований підрахунок ретикулоцитів забезпечує надійну оцінку ефективного виробництва червоних кров'яних клітин. При анемії відсоток ретикулоцитів може бути збільшений при незмінній абсолютній кількості. Для корекції цього ефекту наявний відсоток ретикулоцитів множиться на відношення гемоглобіну або гематокриту пацієнта до розрахункового (очікуваного) гемоглобіну / гематокриту для пацієнта відповідного віку і статі.

Високий *індекс виробництва ретикулоцитів* передбачає гемоліз або гостру крововтрату, низький – пошкодження мозку, залізодефіцитну, фолієво- або В<sub>12</sub>-дефіцитну анемію, зниження стимуляції через хронічне захворювання, токсичні ефекти лікарських препаратів.

Як доповнення до показників еритроцитів мазок крові також показує відхилення в розмірах клітин (анізоцитоз) і форми (пойкилоцитоз). Деякими клінічно значущими знахідками у мазку крові є:

- сфероцити (спадковий сфероцитоз, аутоімунна гемолітична анемія);
- деформовані клітини (дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази, пошкодження окиснювачами з числа ліків та інших хімічних речовин);
- серпоподібні клітини і клітини в формі човна (серпоподібно-клітинна анемія);
- клітини у формі мішені (гемоглобінопатії, спадковий ксероцитоз);
- стоматоцити (спадковий стоматоцитоз);
- акантоцити (акантоцитоз);
- базофільна зернистість (отруєння свинцем, дефіцит піримідин 5'-нуклеотидази);
- фрагменти еритроцитів (шистоцити) (мікроангіопатична гемолітична анемія, гемолітична анемія механічна).

### **Неспецифічні клінічні прояви анемії**

Анемія частіше виявляється на підставі патологічних змін у клінічному аналізі крові. Незалежно від причини анемії клінічні ознаки залежать від темпів розвитку захворювання і компенсаційної здатності серцево-судинної та легеневої систем пристосуватися до гіпоксії тканин.

Багато людей з легкою анемією не має ніяких скарг. Інші можуть скаржитися на втому, а також задишку і серцебиття, особливо після фізичних вправ. Пацієнти з тяжкою анемією часто мають симптоми в спокої і не в змозі переносити значні фізичні навантаження. У пацієнтів із порушеним міокардіальним резервом можуть розвинути прояви серцевої недостатності.

Симптоми тяжкої анемії часто виходять за рамки серцево-судинної системи. Пацієнти іноді відчувають запаморочення і головний біль, іноді непритомність, шум у вухах, запаморочення. Багато пацієнтів стають дратівливими й відчувають труднощі зі сном або концентрацією уваги. Через те, що потік крові шунтується від шкіри, пацієнти можуть скаржитися на підвищену чутливість до холоду. Подібним чином шлунково-кишкові симптоми, такі, як диспепсія, втрата апетиту або навіть нудота, можуть бути пояснені шунтуванням крові від вісцеральної зони кровообігу. У жінок зазвичай розвивається порушення менструального циклу, аменорея або підвищена кровоточивість. Чоловіки можуть страждати на імпотенцію або втрату лібідо.

Блідість шкіри є найбільш частим проявом анемії у хворих. Ця ознака з'являється через шунтування крові від шкіри та інших периферичних тканин, дозволяючи забезпечувати достатнє постачання крові до життєво важливих органів. Корисність виявлення блідості як фізичного прояву анемії обмежується іншими факторами, які впливають на зовнішній вигляд шкіри. Приплив крові до шкіри може значно коливатися. Крім того, товщина шкіри і її структура серед людей широко варіює. У осіб зі світлою шкірою блідість спостерігається, навіть якщо вони не страждають на анемію, в той же час блідість важко виявити у осіб з гіперпігментованою шкірою. Кількість меланіну в епідермісі є важливим чинником, що визначає колір шкіри. Блідість може бути важко виявити у пацієнтів, у яких збільшилася пігментація шкіри через хворобу Аддісона або гемохроматоз.

Тим не менше навіть у чорношкірих осіб, наявність анемії можна запідозрити за кольором шкіри на долонях, у зоні нігтьового ложа або на слизових оболонках порожнини рота і кон'юнктиви очей. Коли складки на долоні такі ж бліді, як і навколишня шкіра, пацієнт, як правило, має гемоглобін менше 70 г/л.

На додаток до тахікардії систолічний шум часто можна почути в прекардіальній ділянці, особливо в місці аускультатії легеневої артерії. Крім того, венозний шум може бути виявлений вздовж судин шії. Ці дані зникають, коли пацієнт виліковується від анемії.

Всебічне вивчення історії хвороби і фізичне обстеження важливі в оцінці особливостей анемії у пацієнта. Зокрема, харчові звички, умови праці, медикаментозне лікування, хірургічні процедури повинні бути задокументовані. Ретельне опитування про випадки втрати крові, менструації, шлунково-кишкові симптоми та перебіг вагітності може надати корисну інформацію.

## Діагноз анемії

Детальне вивчення історії хвороби разом з гематологічними та біохімічними аналізами мають важливе значення для визначення типу анемії і в багатьох випадках для планування лікування. Враховуючи, що анемії, які виникають внаслідок дефіциту мінералів і вітамінів, прогресують в кілька етапів (нормальна концентрація певного вітаміну або заліза, негативний баланс, виснаження, явний дефіцит, анемія), моніторинг показників раннього виснаження може запобігти прогресуванню від незначного дефіциту до відкритої анемії. Фактори ризику дефіциту певних вітамінів і наявність відповідних симптомів часто дозволяють визначити можливу причину анемії або попередити лікаря про потенціальну можливість появи анемії.

### Лікування анемії (загальні положення)

Основний принцип полягає в ініціюванні лікування легкої до помірної анемії тільки при встановленні конкретного діагнозу. Інколи, в гострій ситуації, анемія може бути настільки тяжкою, що переливання еритроцитів потрібне перш, ніж специфічний діагноз буде встановлений. У будь-якому випадку вибір специфічного лікування визначається після документального підтвердження причини анемії.

Часто причини анемії є багатофакторними (наприклад, поєднання анемії хронічних захворювань з залізодефіцитної анемією). У кожному конкретному випадку важливо оцінити статус запасів заліза в організмі пацієнта до і під час лікування будь-якої анемії.

Переливання еритроцитів можуть бути використані для лікування будь-якої важкої анемії незалежно від конкретної причини. Показанням до переливання еритроцитів при анемії є зниження рівня гемоглобіну менше 70 г/л.

### Переливання еритроцитів

У всьому світі більше 75 млн одиниць (450 мл  $\pm$  10 %) цільної крові здається донорами щороку.

Цільна кров забезпечує як здатність переносити кисень, так і можливість збільшити загальний обсяг циркулюючої крові. Це ідеальний компонент для пацієнтів, які понесли гострий крововилив  $>$  25 % загального обсягу крові. Вміст еритроцитів і гемоглобіну в одиниці цільної крові для трансфузії залежить від гематокрита донора і точного об'єму. Цільну кров зберігають при температурі  $4 \pm 2$  °C, щоб зменшити витрати аденозинтрифосфату еритроцитів і зберегти їх життєздатність, яка повинна бути не менше 70 % в кінці терміну придатності (35 днів). У західних країнах цільна кров рідко використовується, тому що протягом декількох годин або днів деякі фактори згортання (особливо фактори V і VIII), а також кількість тромбоцитів знижуються. Свіжа цільна кров дозволяє уникнути цих проблем, але вона, як правило, використовується тільки в надзвичайних ситуаціях (наприклад, під час військових подій).

*Концентрат еритроцитів (відмиті еритроцити)* поліпшує можливість крові транспортувати кисень у пацієнта з анемією. Адекватна оксигенація може бути забезпечена при вмісті гемоглобіну 70 г/л у пацієнта з нормальним обсягом крові без серцевої хвороби. Однак при наявності супутніх факторів ризику потреба у переливанні крові може виникнути на більш високому порозі анемії.

У цьому продукті більшу частину плазми видаляють і замінюють розчином глюкози і аденіну у фізіологічному розчині, щоб підтримувати життєздатність еритроцитів. Якщо немає серцево-судинних захворювань, переливання проводять щоб підтримувати концентрацію гемоглобіну на рівні 70–90 г/л, у разі наявності серцево-судинні захворювання бажаний рівень гемоглобіну становить 90–100 г/л.

Кров та її компоненти для переливання повинні бути сумісні з тим же типом крові в пацієнта. Отримання точної інформації про АВ0 / Rh групу у пацієнта є найбільш значимим серологічним тестом, що виконується перед переливанням. Коли типоспецифічна кров та її компоненти недоступні, або надзвичайні обставини не дозволяють ідентифікувати їх або використовувати, еритроцити резус негативної групи "0" повинні бути використані. Група "0" є єдиним вибором реципієнтів з групою крові "0" і альтернативним вибором для груп "А", "В", "АВ".

Смерть, що безпосередньо пов'язана з переливанням крові, зустрічається рідко – < 0,5 на 100 000 гемотрансфузій. Тим не менш відносно незначні симптоми побічних реакцій (лихоманка, свербіж або кропив'янка) трапляються під час переливання крові приблизно у 1 % пацієнтів, насамперед у тих, які мали повторні переливання.

Гемотрансфузійні реакції можуть бути результатом імунних та неімунних механізмів. Імунозалежні реакції (гемоліз, лихоманка, алергія, пурпура) часто є результатом наявності антитіл у організмі донора або реципієнта. Однак клітинні елементи також можуть викликати побічні ефекти. Неімунні причини реакцій (перевантаження рідиною, гіпотермія, гіперкаліємія, перевантаження залізом, гіпотензія) обумовлені хімічними і фізичними властивостями компонентів крові та добавками консервантів.

Випадки передачі з кров'ю вірусних інфекцій від донора до реципієнта стають все більш рідкісними через підвищення якості скринінгу і тестування.

### **3. ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ**

#### **Визначення**

Залізодефіцитна анемія – це захворювання, яке характеризується зниженням поставок заліза до кісткового мозку і порушенням виробництва червоних клітин крові, що веде до зниження насиченості гемоглобіном нових клітин, випущених у кровообіг. Дефіцит заліза виникає, коли його запасів в організмі недостатньо для нормального утворення гемоглобіну, залізовмісних ферментів та інших функціональних сполук заліза, таких, як міоглобін та компоненти системи цитохрому.

Дефіцит заліза може бути класифікований відповідно до його тяжкості: нормальні запаси, виснаження запасів заліза (низький феритин сироватки), зниження сироваткового заліза (низька концентрація заліза у сироватці крові, підвищення загальної залізовв'язуючої здатності крові), і анемія (зниження гемоглобіну з мікроцитарними, гіпохромними еритроцитами). Еритроцити хворих з нетяжкою анемією на ранній стадії дефіциту заліза часто можуть бути нормальними за кольором і розміром (тобто анемія нормохромна, нормоцитарна).

### **Метаболізм заліза**

Залізо є найважливішим елементом для багатьох фізіологічних процесів, у тому числі еритропоезу, тканинного дихання і кількох ферментативних реакцій. Середній дорослий організм містить від 3 до 5 г елементарного заліза, розподіленого на два основні компонента: функціональне залізо та депо заліза. Функціональне залізо існує переважно у вигляді гемоглобіну (1,5–3 г) в циркулюючих еритроцитах, у меншій кількості воно міститься в білках, таких, як міоглобін, і цитохромах (0,4 г), від 3 до 7 мг заліза зв'язано із трансферином плазми, а залишок його зберігається в формі феритину або гемосидерину.

Здатність заліза віддавати або приймати електрони шляхом конвертації між двохвалентним ( $Fe_2^+$ ) і трьохвалентним ( $Fe_3^+$ ) залізом робить його важливим компонентом порфіринових кілець гемоглобіну і міоглобіну, що дозволяє здійснювати транспорт кисню, а також цитохромів та інших життєво важливих ферментів. Вільне залізо надзвичайно токсичне через його здатність каталізувати утворення вільних радикалів, які призводять до пошкодження клітин. Таким чином, більшість заліза в організмі, що нестабільно включена до порфіринових кілець, знаходиться у зв'язаному з білками вигляді.

Трансферин є основним білком, що пов'язаний з циркулюючим у плазмі залізом, феритин є основним білком, що пов'язаний із збереженням внутрішньоклітинного заліза як у цитоплазмі, так і в мітохондріях. Через потужні механізми збереження і утилізації заліза за допомогою ретикуло-ендотеліальної системи макрофагів за добу втрачається в середньому лише 1–2 мг заліза переважно завдяки злуццю клітин слизових оболонок, а в жінок репродуктивного віку ще й під час менструації.

Середній західний раціон харчування містить приблизно 20 мг заліза на день, а ефективність всмоктування заліза в дванадцятипалій кишці, як правило, достатня для підтримки достатньої кількості заліза, необхідної для потреб гомеостазу.

Залізо, яке поступає з їжею, складається з двох типів: залізо гема і негемове залізо. Залізо гема, яке міститься у м'ясі, в два-три рази краще всмоктується у кишечнику, ніж негемове, яке міститься в рослинних

продуктах. Кислотність шлунку сприяє перетворенню трьохвалентного заліза ( $\text{Fe}_3^+$ ) в двохвалентне ( $\text{Fe}_2^+$ ), яке краще засвоюється. Пацієнти з ахлоргідрією внаслідок похилого віку або резекції шлунка, як правило, поглинають негемове залізо погано.

Залізо зберігається у вигляді феритину і гемосидерину (0,3–1,5 г), головним чином, в паренхіматозних клітинах печінки, ретикулоендотеліальних клітинах селезінки і кісткового мозку. Депо заліза містить в собі одну третину всього заліза у здорових людей. Запаси заліза, як правило, нижчі у дітей і жінок дітородного віку. Низькі запаси заліза є ранньою ознакою дефіциту заліза і можуть допомогти відрізнити залізодефіцитну анемію від інших типів анемії.

### **Етіологія**

- Харчові фактори: голод, вегетаріанство, релігійна практика обмежень у харчуванні, незбалансована дієта для схуднення.

- Втрата крові: варикозне розширення вен стравоходу, виразкова хвороба шлунка, гастрит, рак шлунка і товстої кишки, неспецифічний виразковий коліт, геморої, ураження нирок або сечового міхура (гематурія), зараження анкілостомами, інші види кровотечі (кровохаркання, носові кровотечі), часте донорство крові, захворювання крові, у жінок – менструації, кровотечі в постменопаузі, вагітність.

- Порушення всмоктування: целиакія, часткова і повна резекція шлунка, хронічне запалення.

- Підвищені потреби у залізі: швидке зростання (у дитячому та підлітковому віці), вагітність, інтенсивні заняття спортом.

- Порушення транспорту заліза (дефіцит трансферину через мальабсорбцію білка, рідко – через генетичне захворювання, відоме як атрансферинемія).

### **Патогенез**

Основна роль заліза в організмі полягає у перенесенні  $\text{O}_2$  у складі гемоглобіну.  $\text{O}_2$  також зв'язується з міоглобіном у м'язах. Залізо є важливим елементом в залізовмісних ферментах, у тому числі системи цитохрому в мітохондріях. Без заліза, клітини втрачають здатність до транспорту електронів та енергетичного обміну, в еритроїдних клітинах синтез гемоглобіну порушується, приводячи до анемії і зниження доставки  $\text{O}_2$  до тканин.

Три патогенні фактори залучені до розвитку анемії внаслідок дефіциту заліза. По-перше, синтез гемоглобіну порушується внаслідок зменшення надходження заліза. По-друге, є загальний дефект клітинної проліферації. По-третє, виживання попередників еритроцитів знижується, особливо при тяжкій анемії.

### Клінічні прояви

Дефіцит заліза передуює прояву анемії. У більшості людей дефіцит заліза має мінімальні прояви анемії або протікає безсимптомно. Прогресування до залізодефіцитної анемії часто непомітне, хоча незначно знижена концентрація гемоглобіну, як правило, призводить до зниження працездатності. Розвиток симптомів залежить від швидкості втрати заліза і здатності організму її компенсувати. Симптоми зазвичай стають очевидними, коли концентрація гемоглобіну в крові падає нижче ніж 100 г/л, хоча деякі пацієнти залишаються безсимптомними навіть при концентрації гемоглобіну 70 г/л.

Залізодефіцитна анемія має ознаки і симптоми, загальні для всіх анемії: блідість, серцебиття, шум у вухах, головний біль, дратівливість, слабкість, запаморочення, швидка стомлюваність та інші невизначені і неспецифічні скарги. Виразність цих ознак залежить від ступеня і швидкості розвитку анемії. Через те, що дефіцит заліза часто розвивається повільно і має довгу тривалість, адаптивні механізми кровообігу та органів дихання можуть мінімізувати прояви анемії, що дозволяє пояснити толерантність пацієнтів до низьких концентрацій гемоглобіну. Згодом анемія стає все більш виснажливою, працездатність і толерантність до фізичного навантаження суттєво обмежуються, і це у підсумку може призвести до кардіореспіраторної недостатності і навіть смерті.

Дефіцит заліза може призвести до клінічних проявів незалежно від анемії. Порушення виникають в результаті виснаження функціональних запасів заліза у тканинах, що призводить до порушення їх проліферації, росту і функції. Епітеліальні тканини мають високі потреби у залізі через високі темпи зростання і метаболізму і таким чином пошкоджуються у багатьох пацієнтів з хронічною залізодефіцитною анемією. Глосит, ангулярний стоматит, стриктури стравоходу і атрофія шлунку може розвиватися внаслідок дефіциту заліза. Поєднання глоситу, болі у горлі, дисфагії і дефіциту заліза називається синдромом Пламмер–Винсона. Поширеність цих аномалій змінюється у залежності від географії, що свідчить про можливий вплив факторів навколишнього середовища або генетичних факторів.

Визначити, чи є наявність атрофії шлунка причиною або наслідком дефіциту заліза може бути важко, особливо у літніх пацієнтів. У деяких пацієнтів злаякісна анемія і дефіцит заліза співіснують. Зміни у слизовій оболонці язика та шік вважаються факторами, які викликають або сприяють спотворенню смаку, яке розвивається у багатьох пацієнтів з дефіцитом заліза. "Пагофагія" – це варіант спотворення смаку, при якому у пацієнта виникає сильне бажання їсти лід. Ця поведінкова аномалія, яка вважається дуже специфічним симптомом дефіциту заліза, зазвичай зникає протягом 2 тиж після початку терапії препаратами заліза. Інші типи спотворення смаку включають бажання споживати різні неїстівні продукти, наприклад, глину, крохмаль, папір і крейду. Втім зв'язок цих продуктів з дефіцитом

заліза значно менш очевидний. "Койлоніхія" – це тонкі, крихкі нігті, які мають форму "ложки", що розвивається внаслідок затримки розвитку епітелію. Койлоніхія вважаються практично патогномічним проявом дефіциту заліза, але виявляються у незначній кількості пацієнтів. Симптом "синіх склер", при якому склери мають чіткий блакитний відтінок, був описаний в 1908 р. Ослером як специфічний і чутливий індикатор дефіциту заліза. Синюватий відтінок, як вважають, з'являється в результаті стоншення склери, що робить судинну сітку видимою. Це стоншення виникає внаслідок порушення синтезу колагену через дефіцит заліза.

Загалом дефіцит заліза може призводити до інших негематологічних наслідків, пов'язаних з порушенням імунітету і стійкості до інфекції, зниженням толерантності до фізичного навантаження і продуктивності роботи, а також з рядом поведінкових і нейропсихологічних порушень.

### Діагноз

Діагноз залізодефіцитної анемії потребує підтвердження лабораторними тестами. Зважаючи на те, що наявність мікроцитарних гіпохромних еритроцитів є неодмінною умовою цього виду анемії, первинний набір досліджень складається з визначення рівня гемоглобіну, середнього обсягу еритроцитів, вмісту гемоглобіну в еритроцитах і кількості ретикулоцитів.

Остаточний діагноз залізодефіцитної анемії встановлюється за допомогою тестів, які вимірюють загальні запаси заліза в організмі. Його дефіцит є специфічним для мікроцитарної гіпохромної анемії.

Рівень феритину в сироватці є найбільш надійним, неінвазивним і економічно ефективним індикатором, який зазвичай доступний в більшості клінічних лабораторій.

Залізо плазми та загальна залізов'язуюча здібність є показниками доступності заліза; отже, вони залежать від багатьох факторів, крім рівня запасів заліза. Залізо плазми має виражений добовий профіль змін і стає дуже низьким під час гострої фази запальної відповіді, але зростає при хворобі печінки і гемолізі. Рівні трансферину, в свою чергу, можуть бути знижені внаслідок недоїдання, хвороб печінки, гострої фази запальної відповіді і нефротичного синдрому, але вони підвищуються при вагітності або застосуванні оральних контрацептивів. Низька концентрація трансферину у плазмі відображає дефіцит заліза, але в меншій мірі, ніж вимірювання феритину.

У складних випадках може бути розглянута можливість проведення аспірації кісткового мозку для оцінки запасів заліза. Зазвичай, коли мазок кісткового мозку фарбується для виявлення заліза, 20–40 % еритробластів (так звані сидеробласти) мають видимі гранули феритину в цитоплазмі. Це демонструє наявність заліза в надлишку, який необхідний для синтезу гемоглобіну. У випадках, коли залізо не надходить до кісткового мозку із місць зберігання, буде виявлятися значно менша кількість сидеробластів.



## Диференційна діагностика

Захворювання, які необхідно враховувати в диференціальній діагностиці гіпохромної мікроцитарної анемії, включають наступні стани:

- анемія хронічного захворювання;
- сидеробластна анемія (рідкісний тип анемії, в якому залізо доступно, але не може бути включене у склад гемоглобіну);
- таласемії.

У всіх цих порушеннях концентрація заліза в організмі в нормі або збільшена.

## Лікування

Пероральний шлях введення заліза є найкращим. Заліза найбільш легко всмоктується при відсутності їжі, особливо в умовах зниженого виробництва шлункової кислоти внаслідок атрофічного гастриту, резекції шлунку або хронічного пригнічення продукції шлункової кислоти антагоністом  $H_2$ -гістамінових рецепторів або інгібітором протонної помпи.

Основною перешкодою для перорального прийому заліза є побічні ефекти, в основному дискомфорт в епігастрії або нудота, інколи – діарея або закріп. Зниження дози часто усуває нудоту і дискомфорт в епігастрії.

Незважаючи на винахід ряду перорально ефективних залізовмісних сполук, сульфат заліза (32 мг три рази на день) залишається найбільш поширеним препаратом для лікування. Хоча такі нові пероральні препарати заліза, як глюконат заліза (300 мг два або три рази на день) або фумарат заліза (325 мг два або три рази на день) можуть викликати менше побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, вони також менш ефективно всмоктується. Таким чином, немає суттєвої переваги цих дорогих препаратів для більшості пацієнтів, крім тих випадків, коли пацієнти мають ідіосинкразію до сульфата заліза. Враховуючи як низьку токсичність, так і низьку вартість перорального заліза, процес лікування може бути альтернативним засобом підтвердження діагнозу залізодефіцитної анемії.

У ситуаціях, в яких джерело крововтрати не може бути ефективно контрольованим, залізо не всмоктується внаслідок важкої мальабсорбції або пероральні препарати заліза погано переносяться, ефективною альтернативою є парентеральне застосування заліза.

Враховуючи, що внутрішньом'язове дозування обмежується 100 мг заліза на ін'єкцію, внутрішньовенне введення рекомендується частіше. Глюконат заліза (внутрішньовенно в дозі 125 мг протягом 10 хв) є найкращою формою парентерального заліза внаслідок низької частоти побічних реакцій (0,6 %).

Одним з обмежень глюконату заліза є те, що максимальна доза у вигляді однієї ін'єкції становить приблизно 125 мг, а для належного насичення організму потрібна загальна доза від 500 до 2 000 мг. Хоча велика доза декстрану заліза може бути застосована у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції, в даний час цей препарат зарезервований для ситуацій,

в яких потрібне швидке насичення залізом через ризик анафілактичних реакцій, які відбуваються в 2,5 % випадків. Якщо декстран заліза планується вводити внутрішньовенно, показана премедикація дифенілгідраміном (димедролом) і повільна ін'єкція тест-دوزи від 30 до 40 мг препарату заліза, розведеної у нормальному фізіологічному розчині натрію хлориду.

Відповідь на лікування препаратами заліза настає, як правило, досить швидко, з усуненням симптомів протягом декількох днів. Збільшення ретикулоцитів зазвичай починається протягом від 4 до 5 днів, а рівень гемоглобіну часто піднімається протягом 1 тиж і досягає нормального рівня після 6 тиж терапії. Мета терапії полягає в досягненні рівня феритину в сироватці більш ніж 50 мг/л, що зазвичай займає від 4 до 6 міс. Терапія повинна бути продовжена і далі після адекватної насичення організму залізом у тому випадку, якщо основна причина дефіциту заліза не є оборотною. Через високу авідність рецепторів еритроїдних попередників до трансферину, рівень феритину в сироватці крові не нормалізується до тих пір, поки рівень гемоглобіну не досягне нормального.

Відсутність реакції на прийом препаратів заліза всередину у вигляді нормалізації рівня гемоглобіну означає, що або замісна терапія залізом не була адекватною (найбільш часто у зв'язку з недотриманням режиму прийому препаратів заліза через його побічні ефекти), або дефіцит заліза не є основною причиною анемії (наприклад, співіснує анемія хронічного захворювання).

Менш поширені причини незадовільної відповіді на пероральні препарати заліза включають мальабсорбцію (наприклад, при целиакії та атрофічному гастриті) або продовження втрати крові на фоні замісної терапії залізом.

Гемотрансфузійне лікування зарезервоване для осіб, які мають симптоми анемії, дестабілізацію серцево-судинних захворювань і триваючу надмірну втрату крові з будь-якого джерела, що потребує негайного втручання. Стан цих пацієнтів менш пов'язаний з дефіцитом заліза, ніж із наслідками важкої анемії. Переливання крові не лише виправляє анемію, але є джерелом заліза для повторного використання за умови, якщо еритроцити не продовжують втрачатися через тривалу кровотечу. Гемотрансфузійна терапія дозволяє швидко стабілізувати стан пацієнта, надаючи час для розгляду інших варіантів лікування.

### **Прогноз**

У більшості випадків, залізодефіцитна анемія може бути виправлена швидко завдяки застосуванню пероральних або парентеральних препаратів заліза, але довгостроковий прогноз в кінцевому рахунку залежить від клінічного перебігу захворювання, яке стало причиною анемії. Дуже важливо, щоб пацієнт пройшов повне обстеження для визначення основної причини дефіциту заліза, особливо тому, що латентні шлунково-кишкові захворювання, часто злякисні, можуть бути присутніми переважно у пацієнтів похилого віку.

## 4. АНЕМІЯ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

### Визначення

Анемія хронічних захворювань відноситься до анемії, яка виникає в умовах хронічного захворювання, яке зазвичай супроводжується підвищенням рівня запальних цитокінів.

### Етіологія

Анемії хронічних захворювань можна розділити на три категорії:

1. **Хронічне запалення.** Анемія, яка пов'язана з появою прозапальних цитокінів внаслідок запалення, інфекції, пошкодження тканин або злоякісного новоутворення, є однією з найпоширеніших форм анемії у клінічній практиці.

При хронічному запаленні первинне захворювання буде визначати ступінь тяжкості і характеристику анемії. Наприклад, у багатьох пацієнтів з раком також співіснує анемія, зазвичай нормоцитарна і нормохромна. З іншого боку, у пацієнтів з тривалим перебігом активного ревматоїдного артриту або з хронічними інфекціями, такими, як туберкульоз, має місце мікроцитарна, гіпохромна анемія. В обох випадках у кістковому мозку відбувається гіпопроліферативний процес, а відмінності в індексах еритроцитів відображують розбіжності у доступності заліза для синтезу гемоглобіну.

2. **Ниркова хвороба.** Прогресуюча хронічна хвороба нирок (ХХН), як правило, пов'язана з розвитком помірної або важкої гіпопроліферативної анемії. При цьому рівень анемії корелює зі стадією ХХН, кількість ретикулоцитів зменшена, а еритроцити нормоцитарні і нормохромні. Ця анемія виникає, в першу чергу, через зменшення продукції еритропоєтину хворими нирками і зниження тривалості життя еритроцитів.

3. **Ендокринні і харчові дефіцити (гіпометаболічні стани).** У пацієнтів, які голодують (зокрема, не споживають білок), а також у тих, які мають різні ендокринні порушення, що супроводжуються зниженням інтенсивності метаболічних процесів, може розвинути легка або помірна гіпопроліферативна анемія. Різниця в рівнях гемоглобіну між чоловіками і жінками пов'язана з ефектами андрогенів і естрогенів на еритропоез. Тестостерон і анаболічні стероїди збільшують еритропоез, кастрація і призначення естрогену чоловікам зменшують його. У пацієнтів, які мають гіпотиреоз або дефіцит гормонів гіпофіза, також може виникнути помірна анемія.

Анемія може бути більш тяжкою при хворобі Аддісона, залежно від рівня дисфункції щитовидної залози і дефіциту андрогенів. Однак при цьому захворюванні вона може бути замаскована через зменшення об'єму плазми.

Анемія при гіперпаратиреозі може бути пов'язана зі зниженою продукцією еритропоєтину внаслідок ниркових ефектів гіперкальціємії або з порушенням проліферації еритроїдних клітин-попередників.

Зниження споживання з їжею білка може призвести до легкої або помірної гіпопроліферативної анемії. Ця форма анемії може бути поширена серед літніх людей. Крім того, тяжкість анемії є більшою

у пацієнтів з більшим ступенем голодування. Дефіцит інших поживних речовин (заліза, фолієвої кислоти) також може ускладнити клінічну картину, але не завжди очевидні при постановці діагнозу.

Гіпопроліферативна анемія може з'явитися у хворих з хронічними захворюваннями печінки. При алкогольній хворобі печінки дефіцит поживних речовин є загальним, що ускладнює лікування.

### **Патогенез**

Існують три основні механізми анемії хронічного запалення, і всі вони базуються на впливі аномальних рівнів запальних цитокінів:

1. Порушення регуляції гомеостазу заліза проявляється низькою концентрацією заліза в сироватці крові у присутності нормальних або підвищених рівнів феритину в сироватці і значних запасів заліза в ретикулоендотеліальних макрофагах. Наслідком цього є функціонально обмежена доступність заліза для еритроїдних клітин-попередників і в результаті обмеження еритропоезу. Прозапальні стимули, в тому числі ліпополісахариди, інтерферон- $\gamma$  і фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , знижують поглинання заліза в ретикулоендотеліальних клітинах.

2. Гепсидин є залізо залежним пептидом гострої фази запалення, який блокує всмоктування заліза в кишечнику і звільнення його з депо в гепатоцитах і макрофагах. Дисрегуляція цього білка під впливом ліпополісахаридів і інтерлейкінів вважається другим з механізмів цього типу анемії.

3. Гальмування проліферації еритроїдних попередників є третьою патофізіологічною особливістю анемії хронічного запалення. Інтерферон- $\gamma$  є найсильнішим пригнічуючим фактором еритропоезу, але подібне інгібування, як вважають, опосередковане IL-1, TNF- $\alpha$  та інтерфероном- $\beta$ . Ці медіатори запалення зменшують апоптоз еритроїдних попередників, пригнічують рецептори до еритропоетину і протидіють факторам, які стимулюють еритропоез.

### **Клінічні прояви**

Клінічні прояви основного захворювання у хворих з анемією хронічного запалення, як правило, домінують. Анемія при цьому, як правило, м'яка, з рівнем гемоглобіну в діапазоні від 80 до 100 г/л. Тим не менш супутня втрата крові, абсолютний дефіцит заліза або інші обтяжуючі чинники можуть зробити анемію небезпечною для життя. Навіть легка анемія сприяє посиленню виснажливих ефектів основного захворювання, що негативно впливає на якість життя. Крім того, наявність анемії пов'язана з гіршим прогнозом в цілому при багатьох хронічних захворюваннях, хоча корекція анемії не демонструє безпосереднє поліпшення виживаності.

### **Діагноз**

Незважаючи на те, що анемія хронічного запалення зазвичай проявляється як нормохромна і нормоцитарна, від 20 до 50 % випадків пов'язані з наявністю мікроцитарних індексів червоних клітин крові.

Сироватковий феритин є кращим лабораторним маркером для оцінки загальної кількості заліза в організмі, і цей показник майже завжди нормальний чи підвищений при анемії хронічних захворювань. Якщо обидва показники, які відображають порушення регуляції гомеостазу заліза – сироваткове залізо і насичення трансферину – зменшені, то діагноз анемії хронічних захворювань може бути встановлений при наявності відповідних клінічних даних після виключення інших причин анемії, наприклад, супутньої втрати крові, таласемії, медикаментозного пригнічення еритропоєзу. У присутності запалення, проте, до 30 % пацієнтів з істинним дефіцитом заліза мають рівні феритину в сироватці більше 100 мкг/л, що потенційно приховує діагноз дефіциту заліза.

Дослідження у запасів заліза в ретикулоендотеліальних макрофагах кісткового мозку і еритроблестах може забезпечити остаточний доказ дефіциту заліза при супутній анемії хронічного запалення. Низький рівень сироваткового еритропоєтину також корисний у встановленні діагнозу анемії хронічного запалення, але тільки тоді, коли рівень гемоглобіну нижче за 100 г/л.

### **Диференційна діагностика**

Диференційний діагноз ґрунтується головним чином на наявності основної патології та рівні плазмового феритину. Він включає такі захворювання:

- залізодефіцитна анемія;
- сидеробластна анемія;
- таласемії.

### **Лікування**

Найбільш ефективним засобом для лікування анемії хронічних захворювань є успішне лікування запального процесу при основному захворюванні: будь то гостра чи хронічна інфекція, пухлина, ниркова недостатність або ревматоїдний артрит. Навіть якщо остаточне лікування неможливе, якість життя і, можливо, прогноз можна покращити, якщо симптоми анемії будуть ліквідовані. На жаль, пацієнти з анемією хронічного запалення залишаються недолікованими, навіть у розвинених країнах.

Переливання крові дозволяє негайно відновити нормальну картину крові, але воно показано в основному у випадках, коли анемія загрожує життю або серйозно обмежує функціональні можливості пацієнта. Ці ситуації майже завжди пов'язані з втратою крові або з яким-небудь іншим гострим процесом, який посилює анемію хронічної хвороби.

Якщо замісна терапія залізом необхідна при анемії хронічного запалення, парентеральне введення заліза, як правило, більш доцільне для поповнення запасів через часту наявність блоку для кишкової абсорбції.

Терапія еритропоетином на теперішній час схвалена для використання у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, ВІЛ-інфекцією, злоякісними новоутвореннями, а також у пацієнтів, яким проводиться мієлосупресивна терапія.

### Прогноз

Загальний прогноз анемії хронічного запалення визначається майже виключно перебігом основного захворювання. Добре відомо, що ступінь анемії добре корелює з тяжкістю процесу основного захворювання і, отже, з рівнями запальних цитокінів. За відсутності прогресування основного процесу анемія хронічного запалення не загрожує життю, і лікування анемії як такої не впливає на загальну виживаність.

### 5. В<sub>12</sub>-І ФОЛІЄВОДЕФІЦІТНА (МЕГАЛОБЛАСТНА) АНЕМІЯ

Мегалобластні анемії – це група захворювань, що характеризуються чіткими морфологічними ознаками кровотворних клітин і виникають зазвичай через дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> (кобаламіну) або фолатів.

Дефіцит кобаламіну або фолатів призводить до загального дефекту біохімічної функції в синтезі ДНК разом з меншими змінами в РНК і синтезі білка, що призводить до стану незбалансованого зростання і ділення клітин.

Це морфологічно виражається в більших, ніж зазвичай, "незрілих" ядрах із дрібними частинками хроматину, в той час як відносно збережена функція РНК і синтез білка призводять до появи великих клітин зі збільшеним клітинним об'ємом. Мікроскопічна поява цієї ядерно-цитоплазматичної асинхронності (або дисоціації) морфологічно описана як мегалобластна.

Мегалобластне кровотворення звичайно супроводжується анемією, яку найбільш легко розпізнати завдяки проявам глобального дефекту в синтезі ДНК у всіх проліферуючих клітинах (особливо в шлунково-кишкових і статевих шляхів).

#### Метаболізм вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти

Вітамін В<sub>12</sub>, також відомий як кобаламін, існує в синтетичних і біологічно активних формах. Це кобальтвміщуючий вітамін, який не може бути синтезований тканинами ссавців. Таким чином, він повинен бути отриманий за допомогою споживання їжі (в основному м'яса, риби, яєць і молока) або дієтичних добавок. Частково бактеріальний синтез вітаміну В<sub>12</sub> відбувається в товстій кишці, але в цій ділянці шлунково-кишкового тракту поглинання кобаламіну немає.

Добова потреба для людини становить від 0,4 до 2,4 мкг і вище у вагітних жінок і матерів, які годують. Деякі дієти для схуднення або вегетаріанство різко обмежують вибір їжі та можуть задовольнити мінімальні потреби у кобаламіні. Загальні запаси цього вітаміну складають від 2 до 5 мг, які містяться головним чином в печінці. Таким чином, розвиток дефіциту В<sub>12</sub> може сягати кількох років.

Вітамін  $V_{12}$ , особливо у звичайних низьких рівнях у харчових продуктах, добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту за допомогою впорядкованої послідовності подій, пов'язаних з різними зв'язуючими білками: R-білками, внутрішніми факторами і транскобаламінами. R-білки – це група протеїнів з високою афінністю,  $V_{12}$ -зв'язуючі глікопротеїни переважно містяться в лейкоцитах і присутні в різних біологічних виділеннях, у тому числі шлунковому соці, крові, слині, слизі, молоці і жовчі. Їх функція на теперішній час остаточно не зрозуміла. Незважаючи на те, що кобаламін може зв'язуватися з R-білками або з внутрішнім фактором, при низькому рН шлунка прив'язка до шлункових R-білків полегшується. Кобаламін залишається пов'язаним до R-білків у верхній частині тонкої кишки, де потім вивільняється під впливом підшлункових протеаз, таких, як трипсин, а згодом зв'язується з внутрішнім фактором  $V_{12}$ -зв'язуючим глікопротеїном, який синтезується і секретується парієтальними клітинами шлунка. Його секреція відбувається паралельно секреції соляної кислоти. Кобаламін зв'язується зі внутрішнім фактором на поверхні ентероциту. Приблизно 4 год потому  $V_{12}$  залишає ентероцит, зв'язаний з транскобаламіном.

Інший механізм поглинання  $V_{12}$  включає в себе дифузію без допомоги внутрішнього фактора. Цей механізм є біологічно важливим тільки тоді, коли великі кількості поступають всередину і зазвичай забезпечують тільки абсорбцію невеликої кількості вітаміну. Даний механізм вивчається як потенційний спосіб надання пероральної терапії вітаміном  $V_{12}$  для людей з низьким рівнем внутрішнього фактора (зляккісна анемія Адісона-Бірмера).

Щоденні потреби у вітаміні  $V_{12}$  низькі, і багато чого з того, що потрапляє з їжею, зберігається в печінці. Вітамін  $V_{12}$  надовго залишається в організмі завдяки гепатоентеральній циркуляції. Екскреція  $V_{12}$  з жовчу значно вища, ніж з сечею або калом.

Фолати виробляються у рослинах і бактерій; отже, овочі (шпинат, броколі, салат), фрукти (банани, дині) і тваринний білок (печінка, нирки), є багатими джерелами цих речовин. Потреби у фолатах залежать від клітинного метаболізму. Загалом мінімальна щоденна потреба становить від 65 до 400 мкг на день. Середній вміст фолатів в організмі становить від 5 до 10 мг, причому половина всіх запасів знаходиться в печінці. Виникнення дефіциту фолатів призводить до анемії зазвичай протягом 6 міс.

Активне поглинання фолатів, які надходять з їжею, відбувається в основному в проксимальній частині тонкої кишки. Та кількість фолієвої кислоти, що перевищує щоденні потреби, виділяється майже повністю нирками у вигляді метаболітів.

### Етіологія

Причини дефіциту вітаміну  $V_{12}$ :

- харчовий дефіцит (вегетаріанці, бідні люди);
- шлункові фактори (гіпохлоргідрія у літніх пацієнтів або після операції резекції шлунка);

- злоякісна анемія (аутоімунне захворювання, при якому слизова оболонка шлунка є атрофічною, з втратою парієтальних клітин, що викликає дефіцит внутрішнього фактора);

- фактори тонкого кишечника (недостатність ферментів підшлункової залози, дисбактеріоз, інвазія лентецом широким, хвороба Крона).

Причини дефіциту фолієвої кислоти:

- недостатнє споживання овочів;
- мальабсорбція (целиакія, хвороба Крона);
- збільшення потреби (гемоліз, вагітності);
- препарати (метотрексат, протизапальні таблетки, деякі протисудомні препарати).

### **Патогенез**

Спільною рисою всіх мегалобластних анемій є дефект у синтезі ДНК, який впливає на клітини в кістковому мозку, які швидко діляться. Всі умови, які призводять до мегалобластних змін, мають спільне підґрунтя: дисбаланс у швидкості синтезу або наявності чотирьох безпосередніх попередників ДНК: пуринів, тиміну, цитозину, піримідинів.

### **Клінічні прояви**

Виявлення макроцитозу (збільшення середнього обсягу еритроциту) за результатом клінічного аналізу крові може бути першим клінічним проявом мегалобластної анемії. У інших пацієнтів в клінічній картині можуть домінувати симптоми патологічного стану, який призвів до дефіциту кобаламіну або фолієвої кислоти (мальабсорбція, алкоголізм, недоїдання).

Основні клінічні ознаки в більш важких випадках пов'язані безпосередньо з анемією.

Клінічні прояви дефіциту фолату можуть також включати:

- гематологічні (панцитопенія з мегалобластними змінами у кістковому мозку – лейкопенія може призводити до інфекції, а тромбоцитопенія – іноді до кровотечі);

- серцево-легеневі (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання і тромбоемболія легеневої артерії, вторинні анемії і підвищені рівні гомоцистеїну в плазмі при дефіциті вітаміну В<sub>12</sub>);

- шлунково-кишкового тракту (анорексія, глосит, кутовий хейлоз, порушення всмоктування, незначна гепатоспленомегалія);

- дерматологічні (зворотна гіперпігментація шкіри, передчасне посивіння, некон'югована жовтяниця);

- генітальні (мегалобластоз епітелію шийки матки, рецидиви втрати плода, безпліддя);

- психіатричні симптоми.

Якщо пацієнти мають додаткові неврологічні прояви, які відрізняються від таких при захворюваннях, що призводять до дефіциту фолієвої кислоти (наприклад, алкоголізм, дефіцит тіаміну), можливість супутнього дефіциту кобаламіну повинна бути розглянута. Враховуючи, що мегало-



бластоз внаслідок недостатності кобаламіну завжди супроводжується функціональним дефіцитом фолієвої кислоти, гематологічні прояви при обох дефіцитних станах не відрізняються. Тим не менше тільки дефіцит кобаламіну призводить до вогнищового демієлінізуючого процесу, який виражається клінічно церебральними порушеннями і дегенерацією спинного мозку. Ця демієлінізація починається з дорсальних стовпців у грудних сегментах спинного мозку, а потім поширюється безперервно, залучаючи кортико-спінальні ділянки, а пізніше і спіноталамічні та спіноцеребелярні тракти. Зменшення вібраційної і пропріоцептивної чутливості нижніх кінцівок є найбільш поширеною ранньою об'єктивною ознакою. Невропатичне залучення нижніх кінцівок виникає раніше за ураження верхніх. Ураження верхніх моторних нейронів може модулюватися відповідно до подальшого залучення периферичних нервів. Втрата контролю за сфінктерами кишечника або ураження черепних нервів, наприклад неврит зорового нерву, може супроводжуватися іншими дисфункціями кори головного мозку, в тому числі слабоумством, психозами і порушенням настрою. Дефіцит фолієвої кислоти у дорослих не викликає значних неврологічних розладів.

Гематологічні прояви, неврологічні прояви або їх комбінація можуть домінувати в клінічній картині.

### Діагноз

Рання діагностика дефіциту  $V_{12}$  спирається на виявлення факторів ризику, отримання повної інформації про анамнез, а також на оцінки відповідних клінічних лабораторних тестів. Мета полягає в запобіганні розвитку симптомів анемії або неврологічних проявів завдяки ранньому виявленню та лікуванню дефіциту  $V_{12}$ .

Вимірювання концентрації  $V_{12}$  в плазмі є простим і недорогим методом дослідження і вважається стандартним тестом для діагностики дефіциту  $V_{12}$  (порушення всмоктування в порівнянні з іншими), що впливає на вибір лікування. Антитіла проти парієтальних клітин або внутрішнього фактора можуть надати інформацію про здатність пацієнта поглинати  $V_{12}$ .

Тест Шиллінга (з внутрішнім фактором або без нього) був поширеним альтернативним методом оцінки  $V_{12}$ -мальабсорбції, але через недостатню інформативність його застосування було припинено в 2003 р.

Анемія є пізнім проявом дефіциту  $V_{12}$ , якого можна уникнути за умов раннього виявлення та корекції виснаження запасів  $V_{12}$ . Гематологічні тести, такі як мазок крові та розрахунок індексів еритроцитів, допомагають визначитися з причиною анемії. Макроцитоз часто пов'язаний з дефіцитом вітаміну  $V_{12}$ , але також зустрічається за інших умов, наприклад, при хворобах печінки, мікседемі, гострому мієлолейкозі, набутій сидеробластній анемії, апластичній анемії, гемолітичній анемії, постгеморагічних станах, спленектомії. Оцінка мазку на предмет мегалобластних змін, таких, як гіперпигментація нейтрофілів і овальних еритроцитів, як правило, відрізняє дефіцит  $V_{12}$  або фолієвої кислоти від інших причин.

При дефіциті вітаміну В<sub>12</sub> рання діагностика та профілактика анемії залежить від ідентифікації та лікування пацієнтів з високим ризиком розвитку даного дефіциту. Концентрація фолатів у сироватці або еритроцитах може визначатися для оцінки стану метаболізму фолієвої кислоти.

У більш пізніх стадіях дефіциту фолієвої кислоти оцінка мазку крові показує макроцитоз з мегалобластозом. Анемія виникає тільки тоді, коли рівні тканинних фолатів виснажуються, тому нормальна концентрація в сироватці фолієвої кислоти не виключає наявності дефіциту.

Гематологічні прояви, а також наявність у мазку крові еритроцитів, які містять ядра, дозволяють ідентифікувати мегалобластну анемію незалежно від наявності неврологічних симптомів. У складних діагностичних випадках, аспірація кісткового мозку може мати неоціненне значення для отримання точного діагнозу.

### **Диференційна діагностика**

Макроцитоз в мазку периферичної крові може виявлятися при низці таких патологічних станів, як:

- відповідь на гемоліз;
- відповідь на втрату крові;
- спленектомія;
- захворювання печінки;
- апластична анемія;
- мієлодиспластичний синдром;
- гіпотиреоз;
- хронічне обструктивне захворювання легень.

### **Лікування**

Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> лікують кобаламіном у дозі 1 000 мг внутрішньом'язово в п'яти дозах один раз на 2 або 3 дні, а потім проводиться підтримуюча терапія: 1 000 мг кожні 3 міс протягом життя.

Кількість ретикулоцитів досягає піку на 5–10-й день після початку терапії і може досягати 50 % загальної кількості еритроцитів. Гемоглобін зростає на 10 г/л кожного тижня. Реакція кісткового мозку пов'язана з падінням рівня калію в плазмі і швидким виснаженням запасів заліза. Якщо первісна реакція крові на лікування не відбувається, в крові з'являється диморфізм клітин (суміш мікро- і макроцитарних клітин), а пацієнту, можливо, буде потрібно додаткове лікування препаратами заліза. Лікування сенсорної нейропатії може тривати 6–12 міс.

Пероральний прийом фолієвої кислоти по 5 мг на день протягом 3 тиж застосовується для ліквідації гострого дефіциту та по 5 мг один раз на тиждень для підтримуючої терапії. Профілактичне застосування фолієвої кислоти під час вагітності запобігає мегалобластозу у жінок, а також знижує ризик дефектів нервової трубки при розвитку плода.

Профілактична добавка фолієвої кислоти також дається при хронічних гематологічних хворобах, які пов'язані зі зниженням тривалості життя еритроцитів (наприклад, при аутоімунній гемолітичній анемії або гемоглобінопатіях).

### **Прогноз**

Загальна відповідь на замісну терапію кобаламіном проявляється різким поліпшенням самопочуття, уваги, апетиту і зникненням симптомів глоситу. Мегалобластне кровотворення повертається до норми протягом 12 год і зникає через 48 год; втім гігантські метамієлоцити в кістковому мозку і гіперсегментовані нейтрофіли в крові можуть залишатися протягом 14 днів.

Число ретикулоцитів підвищується на 5–8-й день з подальшим збільшенням числа еритроцитів, концентрації гемоглобіну і величини гематокриту. До кінця першого тижня число білих клітин крові підвищується, іноді зі зсувом вліво, а також підвищується кількість тромбоцитів. Нормалізація цих показників відбувається приблизно через 2 міс.

## **6. ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ**

### **Визначення**

Гемолітичні анемії – це група спадкових і набутих захворювань, які характеризуються гемолітичним синдромом – надмірним руйнуванням еритроцитів.

В залежності від локалізації гемолізу анемії можуть бути з внутрішньоклітинним (позасудинним) гемолізом (в макрофагах) і з внутрішньосудинним гемолізом (в просвіті судин).

Анемія виникає, коли швидкість руйнування еритроцитів перевищує еритропоез. Процес гемолізу може бути хронічним або проявлятися у вигляді гострого нападу, залежно від етіології. Гострий гемоліз, як правило, є клінічно більш загрозливою подією. Багато анемії мають гемолітичний компонент у зв'язку з виробництвом дефектних або пошкоджених еритроцитів (наприклад, при перніціозній анемії, таласемії, серповидно-клітинній анемії).

### **Етіологія**

Гемолітичні анемії можуть бути класифіковані як спадкові або набуті порушення. Спадкові гемолітичні анемії включають порушення синтезу гемоглобіну, дефекти мембрани еритроцитів і недоліки ферментів еритроцитів. Набуті гемолітичні анемії викликані зовнішніми факторами і не містять в собі генетичний компонент. Придбані гемолітичні анемії можуть бути опосередковані імунною системою, механічним впливом на еритроцити або індукуються деякими інфекціями.

### **Класифікація розповсюджених гемолітичних анемії**

#### **I. Успадковані:**

##### **1. Дефект синтезу глобіну:**

- серповидно-клітинна анемія;
- таласемія.

## **2. Дефект мембрани еритроцитів:**

- спадковий сфероцитоз;
- спадковий овалоцитоз.

## **3. Дефект ферментів еритроцитів:**

- дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (примахінова анемія);
- дефіцит піруваткінази.

## **II. Набуті:**

### **1. Імуноопосередковані:**

- аутоімунна гемолітична анемія;
- медикаментозна імунна гемолітична анемія.

### **2. Неімунна гемолітична анемія:**

- пароксизмальна нічна гемоглобінурія;
- фізична травма;
- інфекція (малярія);
- екзогенні речовини.

## **Патогенез**

Середня тривалість життя еритроцитів – 120 днів, але при гемолітичних кризах вона може бути знижена до 5–20 днів. Еритроцити гемолізуються або в системі кровообігу (внутрішньосудинний гемоліз), або в клітинах ретикулоендотеліальної системи (позасудинний гемоліз). Внутрішньосудинний гемоліз може бути викликаний травматизацією еритроцитів, фіксацією комплементу на еритроцитах (опосередкований імунною системою гемоліз), або впливом екзогенних речовин. У нормальних умовах більшість еритроцитів катаболізується екстравакулярно в ретикулоендотеліальних клітинах печінки і селезінки.

Після лізису еритроцитів гемоглобін надходить у кров, де він зв'язується з білком плазми гаптоглобіном. Вільні молекули гема зв'язуються з білком плазми гемопексином. Гемоглобін-гаптоглобіновий комплекс швидко виводиться з обігу через ретикулоендотеліальну систему, а гем метаболізується у некон'югований (непрямий) білірубін. У печінці він зв'язується з глюкуроновою кислотою, утворюючи кон'югований (прямий) білірубін, який проходить через жовчні протоки в кишечник. Фекальні бактерії перетворюють кон'югований білірубін в уробіліноген, який, у подальшому виділяється з калом. Залізо, яке залишається в результаті метаболізу гема, зберігається у вигляді феритину або гемосидерину.

Під час гемолізу, якщо здатність гаптоглобіну до зв'язування перевищується, збільшується рівень незв'язаного гемоглобіну, що в результаті веде до гемоглобінемії. У цьому випадку вільний гемоглобін фільтрується через клубочки нирок і зазвичай поглинаються у проксимальних каналцях. При важкому внутрішньосудинному гемолізі потужність реабсорбції може бути перевищеною, в результаті чого виникає гемоглобінурія. Коли можливості печінки до кон'югації білірубину перевищуються внаслідок помірного або тяжкого гемолізу, рівень некон'югованого (непрямого) білірубину в сироватці крові збільшується.

### **Клінічні прояви (загальні для гемолітичної анемії)**

Клінічна картина пацієнта з анемією в значній мірі залежить, в першу чергу, від того, наскільки початок захворювання різкий або поступовий. Пацієнт з аутоімунною гемолітичною анемією, або примахіновою анемією, може потребувати невідкладної медичної допомоги, в той час як у пацієнта з м'якою формою спадкового сфероцитозу або холодового аглютиніновою хворобою анемія може бути діагностована після декількох років перебігу захворювання. Це пов'язано значною мірою зі здатністю організму адаптуватися до анемії, коли вона прогресує повільно. Головною клінічною ознакою є жовтяниця. Крім того, пацієнт може повідомити про незвичайне забарвлення сечі. У багатьох випадках гемолітичної анемії селезінка збільшена, тому що це місце, де переважно відбувається гемоліз. В деяких випадках печінка також може бути збільшена. Лихоманка, озноб, біль у грудях, тахікардія, біль у спині можуть виникати, якщо внутрішньосудинний гемоліз відбувається особливо швидко.

При всіх тяжких вроджених формах гемолітичної анемії також можуть спостерігатися скелетні зміни у зв'язку з підвищеною активністю кісткового мозку (хоча вони ніколи не є настільки сильними, як при таласемії).

### **Діагностика (загальна для гемолітичної анемії)**

Лабораторні ознаки гемолітичної анемії пов'язані як із безпосередньо гемолізом, так і з відповіддю з боку еритропоезу у кістковому мозку. Гемоліз призводить до збільшення некон'югованого білірубіну та аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці; уробіліноген буде збільшений в сечі і калі. Якщо гемоліз відбувається в основному внутрішньосудинно, тоді вірною ознакою є гемоглобінурія (часто асоціюється з гемосидеринемією); в сироватці гемоглобін і лактатдегідрогеназа (ЛДГ) підвищуються, а гаптоглобін знижується. На противагу цьому рівень білірубіну може бути нормальним або незначно підвищеним. Головною ознакою реакції еритропоезу в кістковому мозку є збільшення ретикулоцитів.

Збільшена кількість ретикулоцитів пов'язана з підвищеним середнім обсягом еритроцита в аналізі крові. В мазку крові це відображується в присутності макроцитів; є також поліхромазії, а іноді зустрічаються еритроцити, які містять ядра. У більшості випадків аспірація кісткового мозку не є необхідним діагностичним дослідженням, але якщо буде зроблена, вона покаже еритроїдну гіперплазію. На практиці, як тільки виникає підозра на гемолітичну анемію, постає питання про необхідність специфічних тестів для остаточного виявлення конкретного типу анемії.

### **Лікування (загальне для всіх гемолітичних анемії)**

Переливання крові необхідно при всіх формах анемії, коли рівень гематокриту стає низьким. Гідратація загалом проводиться для того, щоб допомогти запобігти токсичності вільного гемоглобіну для ниркових каналців. Специфічна терапія окремо обговорюється для кожного різновиду анемії далі.

## **Конкретні особливості деяких гемолітичних анемії** ***Серповидно-клітинна анемія***

Серповидно-клітинна анемія є результатом однієї заміни глутамінової кислоти на валін в 6-му положенні бета-поліпептидного ланцюга глобіну. Вона передається у спадок як аутосомно-рецесивна ознака.

Етіологія і патогенез. Гомозиготи виробляють тільки аномальні бета-ланцюги, які створюють гемоглобін S (HbS або ще називається SS), і це призводить до клінічного синдрому серповидно-клітинної анемії.

Гетерозиготи виробляють суміш нормальних і ненормальних бета-ланцюгів, які створюють нормальний HbA і HbS (називається AS), і це призводить до клінічно безсимптомною серповидно-клітинної деформації еритроцитів.

Коли гемоглобін S дезоксигенується, молекули гемоглобіну полімеризуються з утворенням несправжньокристалічної структури, відомої як "тактоїди". Вони спотворюють мембрани еритроцитів, що призводить до появи характерних серповидних клітин.

Клінічні особливості. Вироблення серповидно-клітинних еритроцитів збільшується при гіпоксії, ацидозі, зневодненні та інфекціях. Необоротно змінені серповидні клітини мають скорочений термін життя і створюють пробки в судинах мікроциркуляторного русла крові. Це призводить до ряду гострих синдромів, які мають назву «гемолітична криза», а також до хронічного пошкодження органів.

Вазооклюзійна криза. Блокування дрібних судин викликає гострі сильні болі в кістках. Це впливає на ділянки активного кісткового мозку: руки і ноги у дітей (так званий дактиліт) або стегна, плечові кістки, ребра, таз і хребці у дорослих. Пацієнти, як правило, мають системну відповідь на гемолітичну кризу з тахікардією, пітливістю і лихоманкою. Ця криза є найбільш поширеною.

Серповидно-клітинний респіраторний синдром. Цей синдром може слідувати за судинно-оклюзійною кризою і є найбільш поширеною причиною смерті серед дорослих хворих. Інфаркт кісткового мозку призводить до жирової емболії легень, яка, в свою чергу, викликає подальше вироблення серповидних еритроцитів і поширення інфаркту, що згодом може призвести до дихальної недостатності.

Секвестраційна криза. Тромбоз венозного відтоку з органу, що уражений, призводить до втрати функції і гострого збільшення його розмірів. У дітей селезінка є найбільш поширеним місцем ураження. Масивне збільшення селезінки може призвести до важкої анемії, циркуляторного колапсу і смерті. Серповидно-клітинна деформація еритроцитів в селезінці в дитинстві призводить до інфаркту, і згодом дорослі вже можуть не мати нормально функціонуючу селезінку. У дорослих печінка також може

страждати від секвестрації еритроцитів, що супроводжується сильним болем внаслідок розтягнення капсули.

Апластична криза. Зараження дорослих хворих на серповидно-клітинну анемію еритровірусом спричиняє важку, але таку, що самостійно зникає, аплазію червоного кісткового мозку. Це призводить до значного зниження гемоглобіну, що може викликати серцеву недостатність. На відміну від всіх інших серповидних криз, кількість ретикулоцитів при апластичній кризі залишається низкою.

Дослідження. Пацієнти з серповидно-клітинною хворобою мають компенсовану анемію, як правило, з рівнем гемоглобіну приблизно 60–80 г/л. Мазок периферійної крові показує серповидні клітини, клітини-мішені і ознаки гіпоспленізму. Виявляється ретикулоцитоз. Остаточний діагноз вимагає електрофорезу гемоглобіну, який демонструє відсутність HbA (нормальний), 2–20 % HbF (фетальний) і переважання HbS (дефектний). Обидва батьки хворої людини матимуть ознаки серповидно-клітинної хвороби.

Лікування. Всі пацієнти з серповидно-клітинною анемією повинні отримувати профілактичне лікування фолієвою кислотою і пеніциліном для захисту від пневмококової інфекції, яка може бути летальною при наявності гіпоспленізму. Ці пацієнти повинні бути вакциновані проти пневмокока і бажано проти *Haemophilus influenzae* і гепатиту В.

Вазооклюзійні кризи лікуються із застосуванням агресивної регідратації, кисневої терапії, адекватної аналгезії (в тому числі використання опіатів) та антибіотиків. Переливання крові може бути корисним при секвестраційних або апластичних кризах.

Деякі агенти здатні збільшити синтез HbF, і це може бути використано, щоб зменшити частоту важких криз. Було доведено, що пероральний цитотоксичний агент гідроксикарбамід має клінічну перевагу з прийнятними побічними ефектами у дітей і дорослих, які мають часті тяжкі кризи.

Відносно невелика кількість алогених трансплантацій стовбурових клітин від HLA-підібраних донорів була виконана на теперішній час, але ця процедура має значний лікувальний потенціал.

Прогноз. Навіть зі стандартним рівнем медичної допомоги приблизно 15 % хворих помирають у віці 20 років і 50 % – у віці 40 років.

### **Таласемії**

Таласемії є результатом спадкового дефекту виробництва гемоглобіну, при якому є часткова або повна неспроможність синтезувати певний тип ланцюга глобіну.

Етіологія і патогенез. При альфа-таласемії відбувається порушення однієї або обох алелей у хромосомі 16, що призводить до зниження або відсутності виробництва альфа-ланцюгів глобіну. При бета-таласемії

точкові мутації викликають зниження або відсутність виробництва бета-ланцюга глобіну.

Неможливість синтезувати бета-ланцюги глобіну (бета-таласемія) є найпоширенішим типом таласемії, який найбільш поширений в районі Середземного моря.

Гетерозиготи мають таласемію *мінор*, для якої характерна помірна мікроцитарна анемія, яка виявляється зазвичай у разі недостатнього ефекту лікування препаратами заліза. Гомозиготи (таласемія *мажор*) або не здатні синтезувати гемоглобін, або в кращому випадку утворюють незначну його кількість; після перших 4–6 міс життя в них розвивається тяжка гіпохромна анемія.

Зниження або відсутність синтезу альфа-ланцюгів є поширеним спадковим дефектом в Південно-Східній Азії. Існує два альфа-локуси гена на хромосомі 16, і, отже, кожен з носіїв дефекту має чотири альфа-алелі гена:

- якщо один алель дефектний, тоді клінічні прояви відсутні;
- якщо два алелі дефектні, може бути м'яка гіпохромна анемія;
- якщо уражені три алелі, пацієнт має захворювання гемоглобіну H4;
- якщо всі чотири уражені, дитина народжується мертвою (водянка плода).

Гемоглобін H є тетрамером бета-ланцюгів, що утворюється від надлишку бета-ланцюгів, які функціонально неповноцінні, тому транспорт кисню у хворих забезпечується лише низьким рівнем HbA.

Клінічні особливості. Клінічні прояви (експресії фенотипу) при синдромі таласемії надзвичайно різноманітні і залежать від ступеня порушення у ланцюзі глобіну. Основними особливостями є гіпохромна мікроцитарна анемія, жовтяниця і гепатоспленомегалія. Найбільш частим ускладненням є розвиток гіперспленізму через важку спленомегалію. Інші ускладнення включають камені в жовчному міхурі, виразки нижніх кінцівок, підвищений ризик інфекції, дефіцит фолієвої кислоти, ризик венозного тромбозу після спленектомії. Екстрамедулярний гемопоез як компенсаторний механізм призводить до утворення еритропоетичних мас у тканинах, які вражають головним чином селезінку, печінку, лімфатичні вузли і хребці.

Дослідження. Діагноз таласемії може бути запідозрений у пацієнтів з відповідною клінічною картиною або під час обстеження гетерозигот за програмою скринінгу населення. Діагностичний підхід є загальним для будь-якої форми таласемії, незалежно від клінічних проявів. Особи з середнім об'ємом еритроцитів нижче 80 фл і середньою концентрацією гемоглобіну в еритроциті нижче 27 пг з нормальним вмістом заліза в крові потребують подальшого вивчення. Кількість еритроцитів, як правило, вище, ніж зазвичай. При наявності характерних для таласемії змін



еритроцитів наступним кроком є оцінка гемоглобіну за допомогою електрофорезу.

**Лікування.** Специфічного лікування не потребують гетерозиготи з таласемією (носії мутації гену таласемії або хворі з таласемією мажор), але вони повинні отримати відповідну генетичну консультацію.

Для бета-таласемії є кілька варіантів лікування:

- переливання крові, щоб підтримувати  $Hb > 100$  г/л;
- фолієва кислота 5 мг щодня;
- хелатотерапія (дефероксамін) для ліквідації пострасфузійного гемосидерозу;
- 脾енектомія (якщо спленомегалія викликає механічні проблеми);
- аlogenна трансплантація кісткового мозку.

### **Спадковий сфероцитоз і овалоцитоз**

Сфероцитоз зазвичай успадковується як аутосомно-домінантне захворювання, хоча у 25 % випадків хвороба не має сімейної історії і є наслідком нових мутацій. Захворюваність становить приблизно 1: 5 000 в розвинених країнах.

Спадкування овалоцитозу може бути аутосомно-домінантним або рецесивним. Хвороба виявляється рідше, ніж спадковий сфероцитоз в західних країнах, з частотою 1:10 000, але є більш поширеним в екваторіальній Африці і деяких частинах Південно-Східної Азії.

**Етіологія і патогенез.** Мембраноцитоскелетний комплекс є настільки інтегрованою структурою, що аномалія практично будь-якого з її компонентів може призвести до руйнування всієї конструкції і, в кінцевому рахунку, до появи гемолізу. Ці порушення майже завжди є спадковими мутаціями. Таким чином, захворювання мембраноцитоскелетного комплексу відносяться до категорії успадкованих гемолітичних анемій. Коли нормальна структура еритроцита порушена, як правило, внаслідок кількісної або функціональної недостатності одного або декількох білків цитоскелету, клітини втрачають еластичність. Кожен раз, коли такі клітини проходять через селезінку, вони втрачають частину мембрани по відношенню до обсягу клітини. Це призводить до збільшення середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах, аномальної форми клітин і зменшення виживаності еритроцитів внаслідок позасудинного гемолізу.

**Клінічні особливості.** Класична тріада спадкового сфероцитозу – це анемія, жовтяниця і спленомегалія. Хронічний гемоліз призводить до утворення пігментних каменів у жовчному міхурі, що є найбільш частим ускладненням у хворих на спадковий сфероцитоз.

Інші ускладнення спадкового сфероцитозу включають в себе апластичну, гемолітичну і мегалобластну кризу. Апластичні кризи відбуваються після вірусно індукованого пригнічення кісткового мозку і проявляються

симптомами анемії, жовтяниці, лихоманки і блювоти. Найбільш поширеним етіологічним агентом в цих випадках є парвовірус В19. Гемолітичні кризи, як правило, пов'язані з вірусними інфекціями, відбуваються у дітей до 6 років, проявляються жовтяницею, збільшенням розміру селезінки, зниженням гематокриту. Мегалобластні кризи виникають у хворих на спадковий сфероцитоз з підвищеними потребами у фолатах, наприклад у вагітних пацієнток, дітей, а також у хворих, які відновлюються після апластичної кризи.

Клінічна картина спадкового овалоцитозу неоднорідна, починаючи від безсимптомних носіїв до пацієнтів з тяжкою анемією, яка загрожує життю. У більшості хворих спадковий овалоцитоз протікає безсимптомно і діагностується випадково під час тестування з інших приводів.

**Дослідження.** Спадковий сфероцитоз може проявитися в будь-якому віці у вигляді анемії, гіпербілірубінемії або ненормального мазка крові. При обстеженні пацієнта з підозрою на спадковий сфероцитоз особлива увага повинна бути приділена аналізу сімейної історії, в тому числі інформації про анемію, жовтяницю, жовчнокам'яну хворобу і спленектомію. Початкове лабораторне дослідження має включати в себе повний аналіз крові, прямий антиглобуліновий тест (Кумбса) і визначення рівня білірубіну в сироватці.

Коли дані мазка периферичної крові або сімейна історія наводять на думку про спадковий сфероцитоз, осмотичний тест на визначення крихкості еритроцитів має бути проведений.

У типових пацієнтів із спадковим сфероцитозом мазок крові дозволяє легко ідентифікувати сфероцити без ознак центральної блідості. Перевірку осмотичної крихкості проводять, додавши більш гипотонічні концентрації фізіологічного розчину до еритроцитів. Нормальні еритроцити здатні збільшити свій об'єм завдяки набряку, але сфероцити, які вже мають максимальний обсяг площі поверхні, в цих умовах руйнуються. Сигароподібні еліптоцити в мазку периферичної крові є відмінною рисою спадкового овалоцитозу.

**Лікування.** Профілактика полягає у призначенні фолієвої кислоти 5 мг один раз на тиждень і повинна проводитись протягом життя. Якщо анемія важка, переливання крові можуть бути необхідні. В якості лікувального засобу може розглядатися спленектомія, що покращує, але не нормалізує виживаність еритроцитів. Потенційні показання включають помірний або тяжкий гемоліз з ускладненнями (анемія і камені в жовчному міхурі), хоча спленектомія має бути відкладена до віку старше 6 років у зв'язку з ризиком сепсису.

Терапія рідко потрібна пацієнтам зі спадковим овалоцитозом. У рідкісних тяжких випадках переливання еритроцитів можуть бути необхідні.

## **Дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г-6-ФД) (примахінова анемія)**

Дефіцит Г-6-ФД є найбільш поширеним спадковим захворюванням обміну речовин еритроцитів, від якого страждає більше 400 млн осіб по всьому світу. Висока поширеність дефіциту Г-6-ФД, як вважають, пов'язана з генетичною селекцією, бо з дефіцитом Г-6-ФД еритроцити мають селективну перевагу проти вторгнення паразита, що викликає малярію.

**Етіологія і патогенез.** Г-6-ФД має вирішальне значення в гексозо-монофосфатному шунті. Фермент є гетеромерною конструкцією з каталітичними субодинами, які кодується геном на Х-хромосомі. Тому дефіцит впливає на чоловіків і інколи гомозиготних жінок, але розповсюдження генетичного дефекту здійснюється жінками-носіями.

**Клінічні особливості.** Переважна більшість людей з дефіцитом Г-6-ФД залишається клінічно безсимптомною протягом усього їх життя. Найбільш клінічно значущим синдромом дефіциту Г-6-ФД є гостра гемолітична анемія. Основні симптоми включають дратівливість, лихоманку, нудоту, болі в животі і діарею протягом 48 год після контакту з оксидантом (боби, інфекція, деякі лікарські засоби). Згодом з'являються гемоглобінурія, жовтяниця, анемія. Селезінка та печінка можуть бути збільшені і болісні. Випадки тяжкої анемії можуть прискорити розвиток застійної серцевої недостатності.

**Дослідження.** Підозра дефіциту Г-6-ФД може бути підтверджена за допомогою напівкількісних скринінгових тестів, які підходять для епідеміологічних досліджень і можуть ідентифікувати чоловіків на тих, які мають нормальну Г-6-ФД або дефіцит Г-6-ФД. Тим не менш в клінічній практиці діагностичні тести, як правило, застосовуються у випадках, коли пацієнт вже мав епізод гемолітичного нападу. Це означає, що найстаріші еритроцити з ознаками дефіциту Г-6-ФД були вибірково знищені, а молоді еритроцити, які мають вищу Г-6-ФД активність, в даний час звільнені у кровообіг. У цих умовах тільки кількісний аналіз може дати достовірний результат.

**Лікування.** Краще лікування для людини з гострим нападом гемолітичної анемії полягає у обмеженні використання ліків і відмові від оксидантів, які здатні спровокувати загострення хвороби. Поза гострих гемолітичних епізодів ці пацієнти не потребують спеціальної терапії.

При гострих гемолітичних епізодах увагу треба приділяти гематологічним, серцевим і нирковим ускладненням гемолізу.

### **Дефіцит піруваткінази**

Це другий найпоширеніший дефект ферментів еритроцитів. Він призводить до дефіциту виробництва АТФ і хронічної гемолітичної анемії. Ця анемія передається у спадок, як аутосомно-рецесивна ознака. Ступінь анемії є змінною. Активність ферменту становить тільки 5–20 % нормальної. В тяжких випадках гемотрансфузія може бути необхідною.

### **Аутоімунна гемолітична анемія (АІГА)**

Це захворювання пов'язане зі збільшенням руйнування еритроцитів через наявність аутоантитіл. Антитіла можуть бути IgG або M, рідше IgE або A. Аутоімунна гемолітична анемія зустрічається відносно рідко. За статистичними оцінками загальна щорічна захворюваність становить близько 1 випадку на 100 000 населення; у осіб, старших за 60 років, щорічна захворюваність досягає 10 на 100 000. Ця анемія може виникнути в будь-якому віці, але більшість пацієнтів старше 40 років.

**Патогенез.** Якщо антитіла активно фіксують комплемент, то це виклає внутрішньосудинний гемоліз, але якщо активація комплементу є слабкою, гемоліз буде позасудинним. Покриті антитілами еритроцити частково втрачають мембрану в селезінці, і, отже, сфероцити можуть бути присутні в крові. Оптимальна температура, при якій антитіло є активним (теплова специфічність), використовується для класифікації імунного гемолізу:

- теплові антитіла зв'язуються краще при 37 °C і становить 80 % випадків; більшість з них відносяться до класу IgG;

- холодкові антитіла зв'язуються краще при 4 °C, але можуть в деяких випадках зв'язуватися при температурі до 37 °C, вони, як правило відносяться до класу IgM і здатні пов'язувати комплемент; ці антитіла складають інші 20 % випадків.

**Клінічні особливості.** АІГА є серйозним захворюванням, яке без відповідного лікування призводить до смертності у близько 10 % випадків. Початок захворювання різкий і драматичний. Рівень гемоглобіну може падати протягом кількох днів, досягаючи 40 г/л. Масове видалення червоних клітин з циркуляції призводить до жовтяниці, а іноді й до збільшення селезінки.

АІГА є відомим ускладненням хронічного лімфолейкозу і В-клітинних неходжкінських лімфом. Вона також може асоціюватися з виразковим колітом, ревматоїдним артритом, а також різними карциномами. АІГА зустрічається приблизно в 10 % випадків системного червоного вовчачка, д вона може бути початковим клінічним проявом хвороби або виникає пізніше.

**Дослідження.** Діагностика базується на ознаках гемолізу і наявності сфероцитів в мазку крові. Діагноз підтверджується шляхом проведення прямого тесту Кумбса. Червоні клітини пацієнта змішують з реагентом Кумбса, який містить антитіла проти людського IgG та IgM комплементу. Якщо еритроцити були покриті антитілами в природних умовах, реагент Кумбса буде викликати їх аглютинацію, і це може бути виявлено візуально.

**Лікування.** Якщо гемоліз є вторинним по відношенню до основної причини (наприклад застосування певних медикаментів), прийом препарату має бути зупинений.

Звичайно лікування пацієнтів починається з преднізолону 1 мг/кг перорально. Якщо гемоліз не реагує на кортикостероїди або може бути стабілізований тільки великими дозами, то може розглядатися спленектомія. Видалення селезінки усуває основне місце руйнування еритроцитів з хорошим результатом в 50–60 % випадків. Якщо спленектомія не підходить, альтернативою може бути імуносупресивна терапія азатиоприном або циклофосфамідом.

### **Медикаментозно-індуковані гемолітичні анемії**

Багато препаратів або метаболітів ліків можуть потенційно викликати утворення антитіл.

Препарати, які утворюють ковалентні зв'язки з білками в мембрані еритроцитів, можуть зв'язувати антитіла до ліків з поверхнею еритроцитів, в результаті чого буде виявлятися позитивний прямий антиглобуліновий тест (Кумбса) і в деяких випадках руйнування еритроцитів.

### **Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ)**

ПНГ є набутою формою гемолітичної анемії, при якій соматичні мутації в гемопоетичних стовбурових клітинах роблять еритроцити чутливими до літичних компонентів комплементу, викликаючи тим самим внутрішньосудинний гемоліз при відсутності антиеритроцитарних антитіл у крові. Середній вік на момент постановки діагнозу становить близько 40 років. Середній термін виживання після постановки діагнозу становить близько 20 років. Це рідкісне захворювання з поширеністю в популяції від 1 на 100 000 до 1 на 1 000 000 осіб. Епізоди внутрішньосудинного гемолізу призводять до гемоглобінурії, найбільш помітної на початку виділення ранкової сечі, яка має характерний червоно-коричневий колір. Захворювання пов'язане з підвищеним ризиком венозного тромбозу в незвичайних місцях, таких, як печінка або живіт. Лікування включає гемотрансфузії і боротьбу з тромбозами. Останнім часом було продемонстровано, що препарат антикомплемтарних C5 моноклональних антитіл екулізумаб має ефективність щодо зниження гемолізу.

### **Інфекція**

Інфекція малярійним плазмодієм може бути пов'язана з внутрішньосудинним гемолізом. Важка форма називається лихоманкою "чорної води" через появу гемоглобінурії.

### **Фізична травма**

Фізичне руйнування еритроцитів може відбуватися в ряді умов і характеризується наявністю фрагментів еритроцитів у мазку крові та маркерів внутрішньосудинного гемолізу. Серед причин виділяють наступні:

- **механічні клапани серця** (висока швидкість кровотоку через некомпетентні клапани призводить до ушкодження еритроцитів);
- **маршева гемоглобінурія** (енергійні вправи, такі, як тривалий марш або марафон, можуть призвести до появи пошкодження еритроцитів в капілярах нижніх кінцівок);

• **термічні ушкодження** (тяжкі опіки викликають термічне пошкодження еритроцитів, що характеризуються фрагментацією і наявністю microspherocytes у крові);

• **мікроангіопатична гемолітична анемія** (осадження фібрину в капілярах може викликати серйозні порушення еритроцитів, які можуть статися в найрізноманітніших умовах: при дисемінованому карциноматозі, злоякісній гіпертензії, гемолітичному уремичному синдромі, тромботичній або тромбоцитопенічній пурпурі та синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання).

### **Екзогенні речовини**

Дапсон і сульфасалазин можуть бути причиною гемолізу внаслідок окислювальної денатурації гемоглобіну. Миш'як, мідь, хлорати, нітрити та похідні нітробензолу також можуть викликати гемоліз.

## **7. ГОСТРА ПОСТГЕМОРАГІЧНА АНЕМІЯ**

Гостра крововтрата має безпосередній вплив на об'єм крові і транспорт кисню до тканин. Раптові сильні кровотечі можуть викликати гіповолемічний шок, серцево-судинну недостатність та смерть.

### **Етіологія і патогенез**

Втрата крові викликає анемію за посередництвом двох основних механізмів:

- 1) внаслідок швидкої втрати еритроцитів (гостра постгеморагічна анемія);
- 2) внаслідок тривалої втрати крові, яка поступово виснажує запаси заліза, нарешті і призводить до залізодефіцитної анемії.

Втрата крові може бути зовнішньої (наприклад, після травми) або внутрішньою (наприклад, кровотеча в шлунково-кишковому тракті, розрив позаматкової вагітності, субарахноїдальний крововилив). У будь-якому з цих випадків, після раптової втрати великої кількості крові спостерігаються три клінічні/патофізіологічні стадії:

1. По-перше, домінантою є гіповолемія, яка становить загрозу для органів, особливо тих, які зазвичай мають високий рівень кровопостачання, наприклад мозок і нирки, тому втрата свідомості і гостра ниркова недостатність є основними загрозами. Важливо відзначити, що на даному етапі звичайний клінічний аналіз крові не покаже анемії, тому що концентрація гемоглобіну відносно зниженого об'єму крові не знижується.

2. Далі, аварійно реагуючи, барорецептори і рецептори розтягування викликають вивільнення вазопресину та інших вазоактивних пептидів, внаслідок чого зміщується рідина з позасудинного до внутрішньосудинного простору, призводячи до гемодилуції. Таким чином, гіповолемія поступово перетворюється на анемію. Ступінь анемії відображає обсяг крововтрати. Якщо після 3 днів гемоглобін становить, наприклад, 70 г/л, то це означає, що близько половини всієї крові була втрачена під час кровотечі.

3. За умови, що кровотеча не продовжується, відповідь кісткового мозку поступово зменшує виразність анемії.

### **Клінічні прояви**

Клінічні симптоми анемії внаслідок втрати крові будуть змінюватися в залежності від місця і тяжкості крововтрати. Масивна крововтрата з шлунково-кишкового тракту або через зовнішню травму буде відразу видна. Швидкість і величина крововтрати також можуть бути очевидними. Повільну внутрішню кровотечу важче діагностувати. Важливі особливості клінічної картини включають причину, місце, величину і тривалість крововтрати.

Раптова втрата великого об'єму крові має безпосередній вплив на серцево-судинну систему пацієнта, що викликає зміни в клінічній картині в залежності від обсягу крововтрати (у перерахунку на 70 кг дорослого з обсягом крові 5 000 мл):

- <1 000 мл – збудження;
- 1 000–1 500 мл – збудження, швидка втомлюваність, можлива втрата свідомості у положенні стоячи; при обстеженні: ортостатична гіпотензія, тахікардія при фізичному навантаженні;
- 1 500–2 000 мл – збудження, непритомність у стоячому або сидячому положенні; при обстеженні: ортостатична гіпотензія, тахікардія в спокої;
- > 2 000 мл – пацієнт збуджений, загальмований, спостерігається задишка; при огляді – ознаки гіповолемічного шоку: падіння артеріального тиску лежачи, тахікардія, прохолодна та липка шкіра.

### **Діагноз**

Лабораторні показники також будуть змінюватися в залежності від розміру і швидкості втрати крові. Проведення повного клінічного аналізу крові є гарним прикладом цього, хоча, здавалося б, має сенс вважати, що рівень гемоглобіну (гематокриту) буде забезпечувати хорошу оцінку втрати еритроцитів, але це не обов'язково так.

Гемоглобін і гематокрит вимірюються у об'ємному співвідношенні, де кількість червоних кров'яних клітин залежить від обсягу плазми. Відразу після гострої тяжкої кровотечі буде невелика зміна в співвідношенні гемоглобіну (гематокриту) до об'єму плазми, яка збільшиться лише через деякий час. Без додаткового введення рідини цей процес займає більше 24 год. Якщо проводиться інфузія кровозамінника, зміна рівня гемоглобіну корелює як з об'ємом крові, що переливають, так і з об'ємом крововтрати.

Тяжкий крововилив може супроводжуватися також іншими змінами в клінічному аналізі крові. Зміст гранулоцитів може різко збільшитися до рівня  $20 \times 10^9/\text{л}$  або вище, і незрілі форми лейкоцитів можуть потрапити у кровообіг. Ця ситуація відображає вторинну відповідь катехоламінів

пацієнта і вивільнення гранулоцитів з пулу зберігання в кістковому мозку. При наявності гіповолемічного шоку і гіпоксії дуже незрілі клітини, в тому числі метамієлоцити, мієлоцити і еритроцити з ядрами, також можуть з'явитися у судинному руслі. Підвищення тромбоцитів до рівня, що перевищують  $1\ 000 \times 10^9/\text{л}$ , може статися в перші дні після важкого крововиливу.

Діагностика гострої постгеморагічної анемії (ГПА), як правило, нескладна, хоча іноді епізоди внутрішніх кровотеч (наприклад після травматичного пошкодження), навіть коли вони великі, не завжди очевидні. Кожного разу, коли має місце різке зниження гемоглобіну, незалежно від історії хвороби слід запідозрити ГПА.

Додаткове визначення анамнестичних даних і результатів відповідних досліджень (наприклад УЗД або ендоскопія) можуть знадобитися для підтвердження діагнозу.

### **Лікування**

Перші кроки в стабілізації пацієнта з кровотечею є найважливішими при наданні першої допомоги. Очевидні місця кровотечі слід визначити і контролювати. Наступним важливим кроком є створення надійного внутрішньовенного доступу і початок активного введення кровозамінюючої рідини. Вибір обсягу і типу кровозамінника залежить від характеру і тяжкості кровотечі, ознак гіповолемії і віку пацієнта. Розчини електролітів (лактат Рінгера і фізіологічний розчин) і колоїдні препарати (5 % розчин альбуміну, очищена фракція білків плазми) відразу ж можуть бути застосовані, в той час як введення еритроцитів, тромбоцитів і свіжозамороженої плазми проводиться у другу чергу.

Залізо відіграє ключову роль у реакції еритроїдного мозку на втрату крові, що призводить до анемії. Організм здорової дорослої людини, яка має 1 000 мг заліза в ретикулоендотеліальних депо, може швидко збільшити виробництво червоних кров'яних клітин в два-три рази. Однак цей рівень виробництва не може бути стійким, якщо втрата крові перевищує кількість запасів заліза. В такому випадку пацієнт повинен отримувати терапію препаратами заліза.

### **Прогноз**

Прогноз значно варіює залежно від тяжкості кровотечі та ефективності термінового лікування.

## **8. АПЛАСТИЧНА АНЕМІЯ І МІЄЛОДИСПЛАЗІЯ**

### **Визначення**

Апластична анемія характеризується нездатністю кісткового мозку виробляти клітини периферичної крові та їх попередники і є станом, який безпосередньо загрожує життю. Різноманітні захворювання та екологічні фактори можуть викликати цей синдром, але його відмінною рисою є



бідність кісткового мозку клітинами внаслідок гіпоплазії еритроїдної, мієлоїдної і мегакаріоцитної ліній.

### **Етіологія і патогенез**

Аплазію кісткового мозку у частини пацієнтів (10 %) можна віднести до спадкового синдрому недостатності кісткового мозку, але більшість випадків захворювання набуті і викликані іншими факторами, ніж успадковані генні мутації. У всіх випадках ясно, що причинні фактори, генетичні або екологічні, вражають плюрипотентні гемопоетичні стовбурові клітини. Це відбувається на відміну від випадку, коли певні фактори пригнічують ріст і розвиток клітин-попередників уніпотентних клітин конкретної лінії гемопоезу. Радіація, вірусні захворювання (вірус Епштейна–Барра, вірусний гепатит неясної типу не-А, -В, -С, -Е, -G), цитостатики, хімікати (бензол) є відомими причинами апластичної анемії, але найбільш поширеною формою є набута імунологічно опосередкована апластична анемія. Більш того є докази, що деякі стани недостатності кісткового мозку, які раніше приписували вірусній інфекції або ідіосинкразії на ліки, можуть також бути результатом імунної супресії кровотворення.

### **Клінічні прояви**

Апластична анемія може з'явитися раптово або непомітно. Кровотеча є найбільш поширеним раннім симптомом: поява синців, носові кровотечі, важкі менструальні кровотечі, а іноді і петехії були помічені. При тромбоцитопенії масивні крововиливи є незвичними, але в невеликих кількостях кровотечі в центральній нервовій системі можуть призвести до катастрофічного внутрішньочерепного крововиливу.

Симптоми анемії, у тому числі втома, слабкість, задишка і відчуття стуку у вухах виявляються також часто. Інфекція є першим симптомом при апластичній анемії (на відміну від агранулоцитозу, де фарингіт, аноректальні інфекції або сепсис з'являються рано). Відмінною рисою апластичної анемії є невиразність симптомів з боку гематологічної системи. Пацієнти часто виглядають і відчують себе на диво добре, незважаючи на різко знижені показники крові. Системні скарги і втрата маси вказують на вірогідність іншої етіології – панцитопенії.

Петехії та синці є типовими проявами. Крім того, можуть виявлятися крововиливи у сітківку. Блідість шкіри і слизових оболонок є загальним симптомом, за винятком найбільш гострих випадків або тих, коли вже проводилися гемотрансфузії. Інфекція рідко ускладнює початок захворювання, але може з'явитися протягом декількох тижнів після появи симптомів анемії. Збільшення лімфатичних вузлів і селезінки є нетиповими для апластичної анемії.

## Діагноз

Оцінка стану пацієнтів з панцитопенією починається з дослідження мазка периферичної крові. Якщо є морфологічні або клінічні ознаки дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> або фолієвої кислоти (наприклад, гіперсегментація нейтрофілів і овальні макроцити), то вони повинні бути виключені, і тоді дослідження кісткового мозку і біопсія не будуть потрібні.

Біопсія краще оцінює загальну насиченість кісткового мозку клітинами і забезпечує найбільш чутливу діагностику деяких інфільтративних процесів. Після аспірації зразок кісткового мозку досліджують під мікроскопом на наявність аномальних клітин, а також використовують для цитогенетичного аналізу (який може виявити дані, що підтверджують наявність гіпоплазії, мієлодисплазії або гострого лейкозу).

## Диференційна діагностика

У більшості пацієнтів класична апластична анемія є імунологічно опосередкованим захворюванням. Незважаючи на переконливі докази на підтримку цього механізму, не існує загально визнаного інструменту для скринінгу, який може або підтвердити, або виключити імунну природу анемії. Таким чином, ідіопатична аутоімунна апластична анемія залишається діагнозом виключення.

Важка апластична анемія легко виявляється і легко відрізняється від більшості інших форм гіпопроліферативних анемій (дефіцит заліза, анемія хронічних захворювань, таласемії, сидеробластна анемія). Єдиним виключенням є мієлодисплазія з сильною гіпоплазією кісткового мозку. За винятком цього, залучення всіх клітинних ліній в кістковому мозку підтверджує діагноз і часто пояснює причину недостатності кісткового мозку.

## Лікування

Всі пацієнти потребують переливання компонентів крові і агресивного лікування інфекцій. Найефективнішим методом лікування для пацієнтів, молодших за 30 років, з важкою апластичною анемією є аlogenна трансплантація кісткового мозку, якщо є відповідний донор. У літніх пацієнтів імуносупресивна терапія із застосуванням циклоспорину та анти-тимоцитарного глобуліну дає 5-річну виживаність у 75 % випадків. У таких пацієнтів можуть розвинути рецидиви або з'являтися інші клонові розлади кровотворення, наприклад, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, мієлодиспластичний синдром (який складається з групи клонових розладів кровотворення, що згодом трансформуються у лейкомії) і навіть гостра мієлоїдна лейкомія.

## Прогноз

Прогноз важкої апластичної анемії, що лікується лише засобами підтримуючої терапії, несприятливий і більше 50 % хворих помирають, як правило, протягом першого року. Ті пацієнти, які мають сумісного донора,

повинні підлягати трансплантації кісткового мозку якнайскоріше; вони мають 75–90 % шансів на довгострокове лікування.

### Література

1. Diagnosis and Treatment (Hematology Basic Principles and Practice) / Ed. by Ronald Hoffman, Edward J. Benz. – 6<sup>th</sup> ed. – Churchill Livingstone, 2013. – 311 p.
2. Marshal Lichtman. Williams Manual of Hematology / Marshal Lichtman. – 8<sup>th</sup> ed. – McGraw-Hill Education, 2011. – 756 p.
3. John P. Greer. Wintrobe's Clinical Hematology. / Ed. by John P. Greer, Daniel A. Arber, Bertil Glader. – 13<sup>th</sup> ed. – LWW, 2013. – 2312 p.
4. Hematology in clinical practice / [Robert Hillman et al.]. – 5<sup>th</sup> ed. – McGraw-Hill Education, 2010. – 512 p.
5. Harald Thelml. Color Atlas of Hematology (Flexibook) / Harald Thelml, Heinz Diem. – 2<sup>nd</sup> ed. – Thieme, 2004. – 208 p.
6. Robert S. Porter. The Merk Manual / Ed. by Robert S. Porter. – 19<sup>th</sup> ed. – Merck, 2011. – 3754 p.
7. Tao Le. First aid for the USMLE Step 2 Clinical Knowledge / Tao Le, Vitas Bhushan, Nathan Skelley. – 8<sup>th</sup> ed. – McGraw-Hill Education, 2012. – 566 p.
8. Dennis Kasper. Harrison's principles of internal medicine (Vol. 1 & Vol. 2) / Ed. by Dennis Kasper and KaAnthony S. Fauci. – 19<sup>th</sup> ed. – The McGraw-Hill Companies, Inc., 2015. – 3000 p.
9. Davidson's principles of medicine / Ed. by Nicki R. Colledge, Brian R. Walker. – 21<sup>st</sup> ed. – Churchill Livingstone, 2010. – 1376 p.
10. Cecil Medicine / Ed. by Lee Goldman and Andrew I. Schafer. – 24<sup>th</sup> ed. – Saunders, 2011. – 2704 p.
11. Clinical Medicine / Ed. by Parveen Kumar, Michael Clark. – 8<sup>th</sup> ed. – Saunders, 2012. – 1304 p.

Merck & Company, Incorporated

*Навчальне видання*

# **КЛІНІЧНА ГЕМАТОЛОГІЯ**

## **Частина 1. Анемії**

***Методичні вказівки  
для студентів і лікарів-інтернів***

Упорядники    Журавльова Лариса Володимирівна  
                         Янкевич Олександр Олександрович

Відповідальний за випуск    Л. В. Журавльова



Редактор Л. О. Сілаєва  
Коректор Є. В. Рубцова  
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

План 2015, поз. 62.  
Формат А5. Ум. друк. арк. 3,5. Зам. № 15-3346.

---

**Редакційно-видавничий відділ  
ХНМУ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022  
izdatknmu@mail.ru, izdat@knmu.kharkov.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

# **КЛІНІЧНА ГЕМАТОЛОГІЯ**

## **Частина 1. Анемії**

*Методичні вказівки  
для студентів і лікарів-інтернів*