

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра фізіології людини і тварин

На правах рукопису

**ДЕМЧЕНКО ОЛЕСЯ ПЕТРІВНА**

**ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ В ОСІБ ІЗ  
ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИМИ АНЕМІЯМИ**

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітньо-професійна програма: «Лабораторна діагностика»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

**КАЧИНСЬКА ТЕТЯНА  
ВАЛЕРІЇВНА**

кандидат біологічних наук,  
доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № 2

засідання кафедри фізіології людини і тварин

від 20.10. 2023 р.

завідувач кафедри доц. Качинська Т. В.

Луцьк – 2023

## АНОТАЦІЯ

Демченко О.

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітня програма: «Лабораторна  
діагностика»

### **Особливості показників крові в осіб із залізодефіцитними анеміями**

У магістерській роботі здійснено аналіз показників крові в осіб різного віку із залізодефіцитними анеміями. Дослідження проведено на 77 особах чоловічої та жіночої статі віком від 1 до 60 років, які були поділені на групи: 1 – досліджувані віком 1-6 років (18 осіб), 2 – 6-12 років (11 осіб), 3 – 13-17 років (9 осіб), 4 – 17-35 років (15 осіб) та 5 – 35-60 років (24 особи), які всі проживали на території Волинської області. За результатами обстеження та висновками лікаря пацієнтам було виявлено анемічний стан. Клінічні дослідження показників крові та забір венозної крові здійснювалися в медичній лабораторії «ГЕМОМЕДИКА» у місті Луцьк. За допомогою гематологічного аналізатора отримували результати клінічних та біохімічних показників крові, які в подальшому аналізували.

Аналіз еритроцитарних показників в осіб віком від 1 до 60 років з анемічним станом виявив нижчі значення, відповідно до норми, гемоглобіну, гематокриту та середнього об'єму і середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах. Вміст лейкоцитів та швидкість осідання еритроцитів характеризувалися вищими, порівняно із нормою, значеннями в осіб віком 1-6 років та 18-35 років з анемічними станами. Аналіз біохімічних показників показав низький вміст заліза в крові осіб від 1 до 17 років. Вміст трансферину, феритину, фолієвої кислоти та ціанкобалоаміну незалежно від віку та дефіциту заліза в організмі знаходився в межах норми. Найбільш реактивні зміни в клінічних та біохімічних показниках крові відмічено в осіб віком 1-6 та 35-60 років.

**Ключові слова:** залізодефіцитна анемія, кров, гемоглобін, анемічний стан.

## **ANOTATION**

Demchenko O.

Speciality: 091 "Biology"

Educational program: "Laboratory diagnostics "

### **Features of blood parameters in patients with iron deficiency anemia**

The master's thesis analyzes blood parameters in people of different ages with iron deficiency anemia. The study was conducted on 77 male and female subjects aged 1 to 60 years, who were divided into groups: 1 - subjects aged 1-6 years (18 people), 2 - 6-12 years (11 people), 3 - 13-17 years (9 people), 4 - 17-35 years (15 people) and 5 - 35-60 years (24 people), all of whom lived in the Volyn region. According to the results of the examination and the doctor's conclusions, the patients were diagnosed with anemia. Clinical studies of blood parameters and venous blood sampling were carried out at the HEMOMEDIKA Medical Laboratory in Lutsk. Using a hematology analyzer, the results of clinical and biochemical blood parameters were obtained, which were further analyzed.

The analysis of red blood cell parameters in people aged 1 to 60 years with anemia revealed lower values, compared to the norm, of hemoglobin, hematocrit, and the average volume and average concentration of hemoglobin in red blood cells. The leukocyte content and erythrocyte sedimentation rate were characterized by higher values compared to the norm in individuals aged 1-6 years and 18-35 years with anemia. The analysis of biochemical parameters showed low iron content in the blood of people aged 1 to 17 years. The content of transferrin, ferritin, folic acid, and cyanocobalamin, regardless of age and iron deficiency in the body, was within normal limits. The most reactive changes in clinical and biochemical blood parameters were observed in individuals aged 1-6 and 35-60 years.

**Key words:** iron deficiency anemia, blood, hemoglobin, anemic state.

## ЗМІСТ

Вступ.....	5
Розділ 1. Теоретичні засади дослідження.....	8
1.1. Метаболізм заліза в нормі і під час патологій.....	8
1.2. Гемоглобін, його структурно-функціональна організація, типи та синтез.....	16
1.3. Анемія, причини її виникнення та види.....	20
1.3.1. Залізодефіцитна анемія, її характеристика та етіологія.....	23
1.3.2. В <sub>12</sub> -фолієво-дефіцитна анемія, її характеристика та етіологія.....	28
Розділ 2. Контингент та методика дослідження.....	32
2.1. Контингент дослідження.....	32
2.2. Методика визначення клінічних показників крові .....	32
2.3. Загальна характеристика норм крові досліджуваного контингенту.....	34
2.4. Статистично-математичне опрацювання результатів дослідження.....	36
Розділ 3. Аналіз результатів дослідження та їх обговорення.....	37
3.1. Особливості клінічних показників крові в осіб різного віку з анемічними станами.....	37
Висновки.....	59
Список джерел літератури.....	60

## ВСТУП

Анемії є найчастішою формою патології людини. Згідно з аналізом результатів епідеміологічних досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі більше половини населення (3,85 млрд.) страждають на залізодефіцитну анемію, яка потребує більше витрат, ніж будь-яка інша хвороба за винятком туберкульозу. Більш ніж у 1/3 жінок репродуктивного віку та 2/5 дітей ранніх років життя діагностується анемія. У США та Європі поширеність анемії серед жінок та дітей раннього віку коливається від 7 до 12%. У країнах, що розвиваються, частота ЗДА серед вагітних жінок становить 56%, невагітних жінок – 44%, дітей дошкільного віку – 42% та шкільного віку – 53%. У 2005 році у світі налічувалося понад 1,6 мільярдів хворих на анемію (24,8 % популяції), з них 50 % - залізодефіцитні анемії (ЗДА), а загальна кількість пацієнтів з дефіцитом заліза становила близько 2 мільярдів осіб [41]. У зв'язку з тим, що основна кількість пацієнтів із ЗДА припадає на недостатньо економічно розвинені країни, за минулі роки кількість хворих на цю форму патології ще більше збільшилася [34].

Клінічні симптоми зазвичай виникають у результаті середнього ступеня важкості анемії, що супроводжується неповним кисневим постачанням тканин, і характеризується загальною слабкістю, запамороченням, головним болем, прискореним серцебиттям, задишкою, зниженням працездатності та безсонням. Загальновідомо, що транспорт плазмового заліза пов'язаний з функцією депонування заліза у вигляді феритину і гемосидерину [4]. Основна відсоток заліза (65%) міститься в гемоглобіні, менший – в міоглобіні (35%), невеликий, але функціонально важливий вміст – в тканинних ферментах (05%), плазмі крові (01%) та решта – в депо (31%) (печінка, селезінка та ін.).

Основними характеристиками ЗДА, що відрізняють її від інших патогенетичних варіантів анемії, є низькі значення кольорового показника, гіпохромія еритроцитів, зниження вмісту сироваткового заліза, підвищення загальної залізозв'язувальної здатності сироватки та клінічні ознаки

гіпосидерозу. Для визначення запасів заліза в організмі використовують і визначення феритину сироватки [3].

Дефіцит заліза несприятливо впливає на функції серцево-судинної, нервової, травної, дихальної, імунної та інших систем організму. При цьому страждає система адаптації, репродуктивна функція, інтелектуальний розвиток людини [11].

Важливим завданням у практиці лікаря-педіатра є рання діагностика, ефективно лікування захворювання, але й передусім попередження його розвитку [9]. Саме тому пошук ефективних клінічних маркерів дефіциту заліза в організмі людини в різні вікові періоди і водночас безпечних методів профілактики ЗДА становить актуальну проблему, яка потребує подальшого вивчення.

Тому, мета роботи вивчити особливості показників крові в осіб різного віку із залізодефіцитними анеміями.

Відповідно до мети поставлено такі **завдання**:

1. Дослідити еритроцитарні індекси та показники крові в осіб віком 1-6, 6-12, 13-17, 18-35 та 35-60 років із анемічними станами.
2. Здійснити аналіз біохімічних показників крові в осіб різного віку із дефіцитом заліза в організмі.
3. Виявити вікові особливості клінічних та біохімічних показників крові в осіб із анемічними станами.
4. Виявити клінічні та біохімічні показники крові що є маркерами дефіциту заліза в організмі осіб різного віку.

**Об'єкт дослідження** – вплив анемічного стану в осіб різного віку на клінічні та біохімічні показники крові.

**Предмет дослідження** – клінічні та біохімічні показники крові в осіб віком 1-6, 6-12, 13-17, 18-35 та 35-60 років із анемічними станами.

**Наукова новизна отриманих даних.** У результаті проведеного дослідження було показано, що еритроцитарні показники в осіб віком від 1 до 60 років з анемічним станом характеризувалися нижчими значення, відповідно до

норми, гемоглобіну, гематокриту та середнього об'єму і середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах. Вміст лейкоцитів та швидкість осідання еритроцитів характеризувалися вищими, порівняно із нормою, значеннями в осіб віком 1-6 років та 18-35 років з анемічними станами. Аналіз біохімічних показників показав низький вміст заліза в крові осіб від 1 до 17 років. Вміст трансферину, феритину, фолієвої кислоти та ціанокобалоаміну незалежно від віку та дефіциту заліза в організмі знаходився в межах норми. Найбільш реактивні зміни в клінічних та біохімічних показниках крові відмічено в осіб віком 1-6 та 35-60 років.

**Практична значимість роботи.** Отримані результати є доповненням відомих літературних даних про вплив дефіциту заліза в організмі на клінічні та біохімічні показники крові осіб різного віку. Результати досліджень є підґрунтям для проведення профілактичних заходів по покращенню функціонального стану системи крові в людей різного віку. Результати досліджень можуть бути використані викладачами та студентами під час вивчення курсів “Фізіологія крові”, “Гематологія”, “Клінічна лабораторна діагностика” та на семінарах.

#### **Апробація результатів дослідження.**

1. Бідзюра Д. Г., Демченко О. П., Качинська Т. В. Динаміка клінічних показників крові хворих на COVID-19 чоловіків та жінок. Актуальні питання біології та медицини : зб. наук. праць за матеріалами XVIII Всеукраїнської наукової конференції (м. Лубни, 02 червня 2023 р.). Лубни : Вид-во ДЗ «ЛНУ імені Тараса Шевченка», 2023. С. 85-89.

# РОЗДІЛ 1

## ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 1.1. Метаболізм заліза в нормі і під час патологій

Залізо - один з 15 життєвонеобхідних (або есенціальних) мікроелементів, що відіграє одну з ключових ролей у процесах метаболізму, росту та проліферації клітин [36]. Залізо входить до складу простетичних груп ферментів, які беруть участь у біосинтезі нуклеїнових кислот, процесах енергетичного метаболізму та клітинного поділу. Виснаження всередині клітинного пулу заліза призводить до блокування клітинного циклу у фазі G1/S та загибелі клітини шляхом апоптозу [36].

На рівні організму ключова роль заліза визначається важливими біологічними функціями білків, до складу яких входить цей біометал [38]:

- гемоглобін і міоглобін становлять відповідно 62 та 8 % загальної кількості заліза в організмі людини;

- ферменти, що беруть участь у процесах біологічного окислення, в т. ч. у детоксикації ксенобіотиків та продуктів ендogenous розпаду (цитохром P450 та ін);

- ферменти, що нейтралізують активні форми кисню і підтримують окислювально-відновний баланс в організмі (пероксидази, каталази, цитохроми).

Клінічні прояви дефіциту заліза відомі давно і включають розвиток гіпохромної анемії та сидеропенічного синдрому (перекручення смаку, сухість шкіри, зміна нігтів, випадання волосся, ангулярний стоматит, печіння язика, диспептичний синдром), а їх виняткове різноманіття під час захворювань, пов'язаних з дефіцитом заліза, пояснюється широким спектром метаболічних порушень, до яких призводить дисфункція залізовмісних та залізо залежних ферментів. До менш відомих клінічних проявів залізодефіциту належать невротичні реакції, зниження працездатності м'язів та загальної толерантності



до фізичного навантаження, порушення метаболічних процесів у міокарді, розлади периферичного кровообігу та мікроциркуляції [35].

З'ясування ролі заліза у синтезі нуклеїнових кислот та проліферації клітин дало поштовх новому напрямку у розвитку протипухлинної терапії, мішенню якої стає внутрішньоклітинне залізо. Активно розробляють нові селективні хелатори заліза, здатні проникати через поверхневу мембрану всередину клітини. За даними експериментальних досліджень, протипухлинна активність деяких із цих препаратів співвідноситься з цитотоксичними ефектами доксорубіцину [18].

Встановлено, що залізо відіграє важливу роль у патогенезі ВІЛ-інфекції та хронічного гепатиту С. У хворих на СНІД підвищений вміст заліза в макрофагах є поганою прогностичною ознакою та негативно корелює із тривалістю життя. Хронічний вірусний гепатит С, що проходить з синдромом перевантаження заліза, характеризується найгіршою відповіддю на противірусну терапію та несприятливим перебігом з підвищеною частотою трансформації в цироз печінки та високим ризиком розвитку гепатоцелюлярного раку [37].

Новим напрямком експериментальних та клінічних досліджень стало вивчення патологічної ролі заліза у розвитку нейродегенеративних захворювань. Підставою для розвитку цього напрямку в неврології є клінічні спостереження та експериментальні роботи, які показали, що генетичні дефекти регуляції метаболізму заліза часто пов'язані з клінічною картиною нейродегенерації. Так, у пацієнтів з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, було виявлено локальне навантаження залізом, що зумовлювало окисне пошкодження нейронів головного мозку, при цьому рівень гепсидину та феропортину був значно знижений у уражених ділянках головного. У хворих зі спадковим дефектом метаболізму заліза – ацерулоплазмінемією (дефіцит сироваткової фероксидози – церулоплазміну) розвивається важка психічна та

неврологічна симптоматика (деменція, дизартрія, дистонія, дегенерація сітківки та ін) [42].

Таким чином, як дефіцит, так і перевантаження залізом мають катастрофічні наслідки для організму, тому вміст мікроелемента жорстко регулюється, що дозволяє говорити про гомеостаз заліза.

Організм здорової людини містить близько 3-5 г заліза. Більша частина заліза (2100 мг) з цієї кількості входить до складу клітин крові та кісткового мозку, близько 600 мг міститься в макрофагах різних типів, 1000 мг – у клітинах печінки, лише близько 400 мг феруму міститься в складі інших клітин організму. Більшість метаболічноактивного заліза знаходиться у зв'язаному з білками стані; вільні йони заліза, якщо присутні, то в дуже низьких концентраціях. Визначено більше 20 білків, що беруть участь у метаболізмі заліза, основним з яких є трансферин, феритин, трансферринові рецептори, білки-транспортери (DMT 1, феропортин), фероксидази та гепсидин [16].

**Трансферин (ТРФ)** здійснює позаклітинний транспорт заліза від місця його всмоктування (в кишечнику) або вивільнення (катаболізму еритроцитів у селезінці та печінці) до місць нового використання, головним чином до еритроїдних попередників у кістковому мозку. ТРФ є глікопротеїдом з молекулярною масою (ММ) близько 80 кДа і двома центрами зв'язування заліза. Нормальний рівень ТРФ у сироватці становить 2-4 г/л. Підвищення рівня ТРФ відображає посилений синтез у відповідь на тканинний дефіцит заліза; зниження – перевантаження залізом або порушення білково-синтетичної функції печінки [38].

Трансферин здійснює транспорт заліза в кров та з крові і є джерелом заліза для всіх соматичних клітин. Інша важлива функція трансферину – захист клітин від токсичного впливу дериватів кисню (перекисів, супероксидних та гідроксильних радикалів) та інфекції, що забезпечується блокадою використання деякими мікроорганізмами заліза для метаболічних цілей [39].

Трансфериновий рецептор зв'язується з трансферином плазми, утворюючи комплекс, який сприяє доставці заліза до клітин. Після надходження до клітини

комплекс «трансферин-трансфериновий рецептор» розпадається, і цикл перенесення заліза може бути повторений. Еритроїдні клітини-попередниці, які потребують найбільшої кількості заліза, одержують його через трансфериновий рецептор. Нееритроїдні клітини здатні утилізувати залізо, яке пов'язане з трансферином (аналогічно засвоюється залізо при гемотрансфузіях) [39].

З ТРФ сироватки пов'язані три інші стандартні показники метаболізму заліза: рівень сироваткового заліза (СЗ), загальна залізовв'язувальна здатність сироватки (ЗЗЗС) та насичення трансферину залізом (НТз). Показник СЗ відображає кількість заліза, що транспортується зараз до клітин-споживачів. Здебільшого це залізо, що з ТРФ [15].

ЗЗЗС показує резервну, не заповнену залізом «ємність» ТРФ й у нормі становить 50–70 ммоль/л. Під час залізодефіцитних станів спостерігається зниження рівня СЗ та підвищення ЗЗЗС; при перевантаженні залізом - підвищення СЗ та зниження ЗЗЗС [38].

Утилізація заліза, доставленого ТРФ до клітин-споживачів, здійснюється за допомогою спеціальних рецепторів, які розташовані на поверхневій мембрані клітини (трансферринові рецептори, ТРФ-рецептори). ТРФ-1-рецептор є трансмембранним глікопротеїдом з ММ, що дорівнює 185 кДа, та двома центрами для зв'язування ТРФ. Функція цього білка – ендцитоз ТРФ, насиченого залізом. За допомогою ендцитозу комплекс заліза з ТРФ потрапляє в клітину, що має ТРФ-1-рецептори. У клітині йони заліза звільнюються, а комплекс ТРФ-ТРФ-1-рецептори розщеплюється, після чого ТРФ-1-рецептори повертаються на поверхню клітини, а в плазму надходить апотрансферрин (ненасичений залізом ТРФ) (рис. 1.1.). Більшість заліза, що надійшла у цитоплазму клітини (*labile plas ma iron* — лабільний пул заліза), використовується для синтезу гемоглобіну, а в нееритроїдних клітинах — для синтезу ДНК, РНК та залізовмісних ферментів. Невелика частина заліза, що залишилася, зберігається внутрішньоклітинно в безпечній і нетоксичній формі — у складі молекули феритину [15].

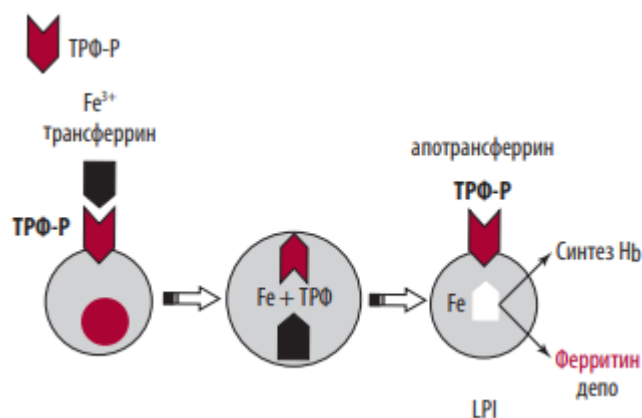


Рис. 1.1. Внутрішньоклітинний метаболізм заліза

LPI – лабільний пул заліза, TRF-P – трансферриновий рецептор.

**Феритин** зв'язує 16–20 % загальної кількості заліза в організмі і є переважно внутрішньоклітинним білком, що депонує залізо та звільняє його при необхідності. Феритин є великомолекулярним білок (ММ 440 кДа), що складається з апоферитину, який покриває у вигляді оболонки ядро з гідроксифосфату заліза. Кожна молекула феритину може акумулювати до 4500 атомів заліза, яке депонується та звільняється з феритину у двовалентній формі [38]. У сироватці здорових людей міститься невелика кількість феритину, основними джерелами якого ймовірно є моноцити крові та макрофаги печінки та селезінки. У фізіологічних умовах рівень сироваткового феритину (СФ) вказує на запаси заліза в організмі: зниження СФ  $\leq 40$  мкг/л характерне для справжнього залізодефіциту, підвищення СФ  $> 1000$  мкг/л – для первинних та вторинних гемохроматозів. За наявності вогнища запалення чи пухлинного процесу підвищення рівня СФ має характер гострофазової відповіді. Крім запалення гіперферитинемія може спостерігатися при масивному некрозі органів і тканин, коли в плазму вивільняється значна кількість внутрішньоклітинного феритину. Таким чином, рівень СФ може бути показником тканинних запасів заліза лише за відсутності інфекційнозапальних, пухлинних та деструктивних процесів в організмі [27].

**Транспортний білок DMT 1** (divalent metal transporter) у значній кількості експресується на війковому епітелії слизової оболонки дванадцятипалої кишки,

де здійснює доставку йонів харчового заліза до ентероцитів. DMT 1 має структурну і функціональну подібність з іншим білком – Nramp-1 (natural resistance-associated macrophage protein), який експресується на мембрані лізосом макрофагів і нейтрофілів і функціонує як рН-залежна помпа, що видаляє з фагосом йони двовалентного заліза (мікобактерій туберкульозу, сальмонел). Передбачається, що функціональна активність цього білка визначає резистентність організму до внутрішньоклітинних патогенів, тоді як спадковий дефіцит DMT 1 може лежати в основі вродженої схильності до туберкульозу [31].

**Ферропортин** - транспортний білок, який забезпечує вихід заліза з клітин (ентероцитів, макрофагів, гепатоцитів). Порушення функції цього білка призводить до накопичення йонів заліза всередині клітини, оскільки феропортин є єдиним експортером заліза. Спадкові дефекти гена, відповідального за синтез феропортину, та експериментальні моделі з виключенням функції цього білка демонструють грубі розлади метаболізму заліза, що виявляються глибокою гіпохромною анемією у поєднанні з тяжким тканинним навантаженням залізом [19].

**Ферроксидази** - білки, які окислюють  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ , що необхідно для включення йонів заліза в ТРФ. З двох відомих білків один гепестин експресується на поверхні ентероцитів і бере участь у процесі всмоктування харчового заліза. Інший, церулоплазмін, циркулює у плазмі та бере участь у рециркуляції заліза. До складу обох ферментів входять йони міді, тому спадкові чи набуті дефекти метаболізму міді асоціюються з розладами метаболізму заліза і найчастіше виявляються глибокою гіпохромною анемією [20].

**Гепсидин** – низькомолекулярний (25 амінокислот) гормон, який регулює позаклітинну концентрацію заліза і «за сумісництвом» має антибактеріальну та інтифунгальну активність. Гепсидин було відкрито 2000 р. А. Krause та співавт. в ході вивчення бактерицидності плазми спочатку позначався як LEAP-1 (Liver-Expressed Antimicrobial Peptide) [25]. У 2001 р. С.Н. Park та співавт. запропонували сучасну назву пептиду. «Гепсидин (hepcidin)», що вказує на

місце його синтезу у печінці (hep-) та антибактеріальні властивості (-cidin). Гепсидин кодується геном HAMР (Hepcidin Antimicrobial Peptide), розташований на хромосомі 19 [33]. Механізм дії гепсидину полягає в блокаді функції феропортину, внаслідок чого пригнічується вихід заліза з клітин: еритроцитів, макрофагів та гепатоцитів [21].

Зв'язок між гепсидином та станом метаболізму заліза був вперше продемонстрований С. Pigeon та співавт. [35], які засвідчили, що надлишок заліза індукує синтез гепсидину гепатоцитами [23].

В організмі людини залізо не синтезується. В неонатальному періоді плід отримує близько 300 мг заліза крізь плаценту від матері. Після народження дитини початковий запас заліза швидко збільшується в результаті надходження харчового заліза: відпочатку – з лактоферину молочних продуктів, в подальшому – за рахунок гемового заліза та заліза рослинних продуктів. Після досягнення вікової норми, що в середньому становить 4 г, вміст заліза підтримується на стабільному рівні шляхом заміщення прогнозованих втрат всмоктуванням харчового заліза. У результаті порушення цього балансу розвивається залізодефіцитний стан або навантаження залізом (гемохроматоз). У фізіологічних умовах щодня втрачається трохи більше 0,05 % (< 2,5 мг) загальної кількості заліза. Ці втрати включають залізо, що видаляється зі епітелієм шкіри, що злущується, і шлунково-кишкового тракту, з потовиділенням. Стільки ж (1–2 мг) заліза щодня всмоктується з кишечника. Всмоктування заліза відбувається у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки. За допомогою транспортера DMT 1 харчове залізо доставляється в еритроцити, потім надходить у плазму або затримується в еритроцитах. Цей процес регулюється гепсидином: якщо вміст заліза в організмі надмірний, залізо стримується в еритроцитах і надалі видаляється з організму разом з епітелієм, що злущується [16]. У разі сидеропенії залізо, не затримуючись, надходить у кровотік і з'єднується з ТРФ. Включення заліза до ТРФ можливе за наявності двох умов: 1) вихід заліза з еритроциту забезпечується феропортином; 2)  $Fe^{2+}$  переводиться у  $Fe^{3+}$  гепсидином. У результаті поломки цих механізмів

(наприклад, генетичних дефектах) всмоктування заліза порушується, розвивається тяжка гіпохромна анемія [19].

У складі ТРФ всмоктане залізо надходить через систему ворітної вени в печінку, де частина заліза залишається в гепатоцитах і зберігається у вигляді запасного фонду, переважно внутрішньоклітинного у складі феритину. Печінка має у своєму розпорядженні найбільш значні запаси заліза, яке при необхідності може швидко звільнитися для метаболічних процесів. Більшість заліза транспортується в кістковий мозок - до місць синтезу гемоглобіну. Найменша частина заліза доставляється іншим клітинам-споживачам, які мають ТРФ-рецептори. В основному це активно проліферуючі клітини з високою потребою у залозі [16].

З кісткового мозку залізо у складі еритроцитів надходить у кровотік, де циркулює протягом 3-4 місяців. Надалі спеціалізовані макрофаги селезінки та печінки захоплюють і руйнують старі (або пошкоджені) еритроцити, здійснюють деградацію гемоглобіну та звільнення заліза, яке потім знову надходить у плазму та зв'язується з ТРФ. З'єднання заліза з ТРФ можливе за наявності феропортину, який забезпечує вихід заліза з макрофагу в плазму, і церулоплазміну, який окислює двовалентне залізо тривалентне. Далі залізо знову надходить у трансферриновий компартмент плазми і повторно утилізується, тобто доставляється до активно проліферуючих, переважно еритроїдних клітин кісткового мозку, що синтезують гемоглобін. Щодня для еритропоезу потрібно близько 20-30 мг заліза, тоді як щоденне надходження харчового заліза з кишечника становить лише 1-2 мг. Необхідні 20-30 мг заліза щодня повертаються в циркуляцію макрофагами селезінки та печінки [19].

Процеси всмоктування, рециркуляції та зберігання запасів заліза регулюються спеціальним гормоном – гепсидином, що продукується клітинами печінки. Механізм дії гепсидину полягає в блокаді функції феропортину - єдиного транспортного білка, що здійснює експорт йонів заліза з ентероцитів, макрофагів, гепатоцитів. Після з'єднання гепсидину з молекулами феропортину, розташованими на поверхневій мембрані клітини, комплекс

гепсидин-феропортин інтерналізується (надходить всередину клітини) і руйнується в лізосомах. Внаслідок виключення функції феропортину залізо накопичується всередині еритроцитів, макрофагів та гепатоцитів, тобто блокуються процеси всмоктування, рециркуляції та звільнення заліза із запасних фондів, що веде до зниження вмісту заліза в плазмі [21].

Найважливішим механізмом, що зумовлює порушення продукції еритроцитів у кістковому мозку, є глибокі зміни у метаболізмі заліза, які однотипні та включають зниження всмоктування заліза в кишечнику, блокаду рециркуляції та звільнення заліза з тканинних запасів. У сукупності ці процеси призводять до розвитку штучного перерозподільного дефіциту заліза, який викликає зниження доставки заліза кістковомозковим еритроїдним попередникам, зниження синтезу гемоглобіну та розвиток анемії хронічних захворювань, або анемії запалення [29].

## **1.2. Гемоглобін, його структурно-функціональна організація, типи та синтез**

Гемоглобін – білок еритроцитів (гемопротейн), червоних кров'яних клітин, що переносить молекулярний кисень від легень до тканин в організмі хребетних тварин. Гемоглобін можна вважати свого роду модельним білком, структура, властивості і функції якого найбільш повно вивчені в порівнянні з іншими білками. Молекулярна маса цього білка близько 60 тис., що забарвлює еритроцит в червоний колір після зв'язування молекули  $O_2$  з іоном заліза ( $Fe^{2+}$ ). У чоловіків в 1 л крові міститься 157 (140-175) г гемоглобіну, у жінок – 138 (123-153) г [6].

Головна функція еритроцитів полягає в транспорті кисню від легень до тканин і  $CO_2$  від тканин назад у легені. Вищі організми потребують для цього спеціальну транспортну систему, оскільки молекулярний кисень погано розчинний у воді: в 1 л плазми крові розчинено тільки близько 3,2 мл  $O_2$ . Білок гемоглобін (Hb), що міститься в еритроцитах здатний зв'язати в 70 разів більше



– 220 мл  $O_2$  / л. Тому Hb вносить найбільший вклад в утворення рН-буферної ємності крові [14].

Молекулярна будова гемоглобіну здорової дорослої людини є неоднорідною. Основною фракцією є гемоглобін А, який становить близько 96% всього гемоглобіну; близько 4% - це малі фракції; 3,5% належить гемоглобіну  $A_2$  і 1-1,5% – гемоглобіну F. Ці форми гемоглобіну відрізняються між собою амінокислотним складом. Всі три фракції гемоглобіну складаються з 574 амінокислотних послідовностей, які розміщуються у вигляді поліпептидних ланцюгів. Кожна з форм гемоглобіну складається з 4 попарно однакових поліпептидних ланцюгів [10].

Ці ланцюги називають літерами грецького алфавіту залежно від амінокислотної послідовності. Гемоглобін А містить два  $\alpha$ -ланцюгів і два  $\beta$ -ланцюги, гемоглобін  $A_2$  – два  $\alpha$ -ланцюги і два  $\delta$ -ланцюги, гемоглобін F містить два  $\alpha$ -ланцюга і два  $\gamma$ -ланцюга [27].

Молекулярна будова гемоглобіну включає чотири субодиниці гему: дві  $\alpha$  і дві  $\beta$  та містить відповідно чотири поліпептидні ланцюги двох видів. Кожний  $\alpha$ -ланцюг містить 141, а  $\beta$ -ланцюг – 146 амінокислотних залишків. Отже, молекула гемоглобіну складається із 574 амінокислот. Хоча амінокислотні послідовності в  $\alpha$ -і  $\beta$ -ланцюгах різні, вони мають практично однакові третинні просторові структури, які пов'язані із білковою частиною молекули – глобіном. Кожна субодиниця гемоглобіну містить одну небілкову (так звану простетичну) групу – гем. Гем є комплексом  $Fe^{2+}$  з протопорфірином (рис. 1.1.). Він міститься в міоглобіні, цитохромах, входить до складу каталази, лактопероксидази [1].

Порядок розташування амінокислот в ланцюгах гемоглобіну – це первинна структура, вона в даний час добре відома для всіх нормальних гемоглобінів. Наступний рівень організації - це вторинна структура. Велика частина поліпептидних ланцюгів гемоглобіну закручена навколо своєї поздовжньої осі і складає  $\alpha$ -спіраль. В поліпептидних ланцюгах глобіну близько 75% становлять спіральні відрізки і 25% – неспіральні ділянки. Третинна структура відбиває просторове розташування спіралі поліпептидного ланцюга у білковій молекулі.

Під четвертинної структурою гемоглобіну розуміють зв'язок між поліпептидними ланцюгами. У гемоглобіні А  $\alpha$ -ланцюг пов'язана з  $\beta$ -ланцюгом, утворюючи субодиницю; дві такі субодиниці утворюють молекулу гемоглобіну [13].

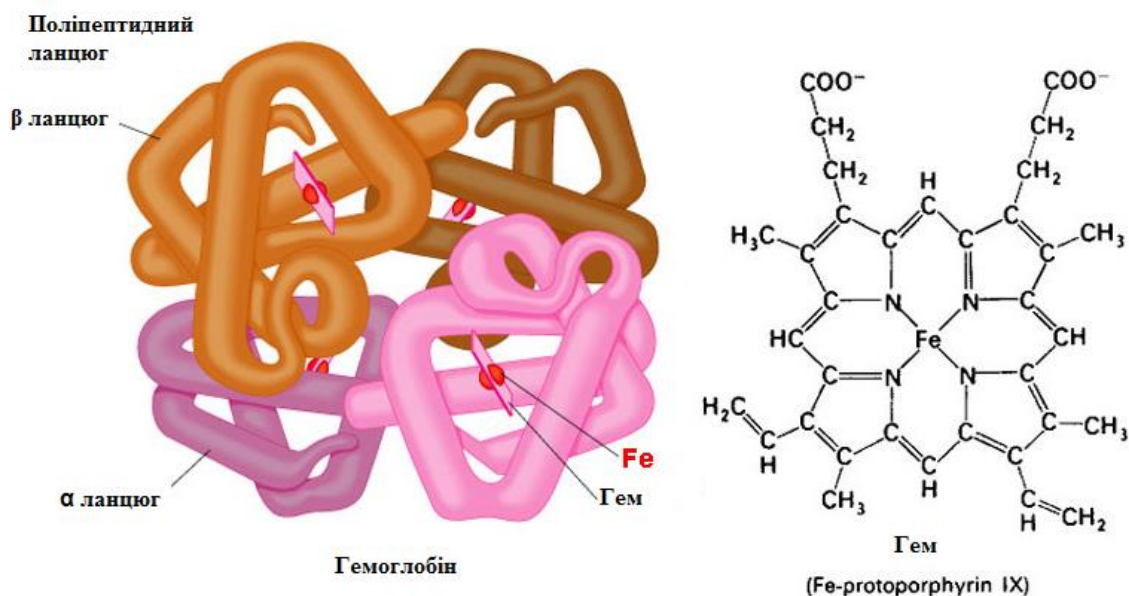


Рис. 1.1. Молекулярна будова гемоглобіну та хімічна структура гему еритроцитів крові людини

Залізо, яке формує молекулу гемоглобіну, є один з основних за значимістю елементів, що входить в організм, однак у ваговому відношенні воно складає лише 0,0065% маси тіла. В організмі дорослої людини з масою тіла 70 кг є 4,5 г заліза. Майже все залізо, що входить до складу організму, є складовою частиною різних білків. Основним білком, що містить залізо, але не має гемової групи, є феритин. Входить залізо і до складу похідного феритину – гемосидерину. Не містить гема білок трансферин, який переносить залізо [8].

Атом заліза утворює шість координаційних зв'язків. Чотири зв'язки атомам азоту спрямовані до пірольних кілець, два зв'язки, містяться перпендикулярно до площини порфіринового кільця по обидві його сторони. Геми розміщені поблизу поверхні білкової глобули в спеціальних кишнях, які утворені складками поліпептидних ланцюгів глобіну. Гемоглобін під час нормального функціонування перебуває в одній з трьох форм: феррогемоглобін

(зазвичай названий дезоксигемоглобін або просто гемоглобін), оксигемоглобін і феррогемоглобін (метгемоглобін). У феррогемоглобіні залізо міститься в закисній формі  $Fe^{2+}$ , один з двох зв'язків, які перпендикулярні до площини порфіринового кільця, спрямований до атома азоту гістидинового залишку, а інший – вільний (рис. 1.1.). Гістидиновий залишок (сусіднього) порфіринового кільця, що знаходиться на більшій відстані від нього, містить інший гістидиновий залишок - дистальний гістидин, не пов'язаний безпосередньо з атомом заліза. Взаємодія молекулярного кисню з вільним гемом призводить до незворотного окислення атома заліза гема ( $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ ; гем є гемін). У дезоксигемоглобіні глобін захищає залізо гема від окислення [22].

Зворотнє приєднання кисню (оксигенація), що дозволяє гемоглобіну виконувати свою основну функцію переносника, забезпечується можливістю утворити міцні п'ятий і шостий координаційні зв'язку та перенести електрон на кисень не від заліза (тобто окислити  $Fe^{2+}$ ), а від імідазольного кільця проксимального гістидину [10].

Для гемоглобіну постулюється наявність двох станів: R (від англ. relaxed) і T (від англ. tense). Стан R характеризується високою, а T – низькою спорідненістю до  $O_2$  (сильніше й слабше пов'язують молекулярний кисень відповідно). В рамках цієї концепції вважається, що як в R-, так і в T-стані спорідненість до кисню субодиниць однієї глобули (тобто всіх чотирьох гемів однієї глобули) однакова. Цей постулат дозволяє побудувати порівняно просту математичну модель кооперативних властивостей гемоглобіну (і деяких аллостеричних ферментів), що включає три параметри: KR, KT і L (константи рівноваги реакцій асоціації в станах R, T та ставлення числа молекул гемоглобіну в станах T і R відповідно) [5].

Зв'язування  $O_2$  з однією з субодиницею T-форми призводить до локальних конформаційних змін, які послаблюють зв'язок між субодиницями. Із зростанням парціального тиску  $O_2$  збільшується частка молекул Hb в високоафінній R-формі. Завдяки кооперативним взаємодіям між субодиницями

зі зростанням концентрації кисню підвищується спорідненість Hb до O<sub>2</sub>, в результаті чого крива насичення має сигмоїдальний вигляд.

Пусковим механізмом для всіх описаних вище структурних перебудов під час переходу між T- і R-формами і в зворотньому напрямку є приєднання або відщеплення кисню. У результаті локального елементарного хімічного акту відбувається приєднання або відщеплення низькомолекулярного ліганду, окислення феруму з утворенням феррігемоглобіну (тобто, після появи зайвого позитивного заряду на залізі) – виникає істотно нерівноважний конформаційний стан, що вказує про зміни у районі активного центру, а вся величезна молекула білка залишилася у попередньому, ще не відрелаксованому стані. Подальша релаксація може займати мікросекунди, мілісекунди і навіть секунди. У ході цієї релаксації змінюються не тільки фізичні, а й хімічні властивості білка, зокрема швидкість наступних хімічних актів, якщо вони встигають відбутися до повного завершення релаксації. Таким чином, описана вище картина процесів, супроводжуваних оборотним зв'язуванням кисню гемоглобіном, є дуже важливою [6].

Синтез гема протікає в мітохондріях еритробластів, ланцюгів глобіну здійснюється на полірібосомах і контролюється генами 11-ої і 16-ої хромосом. Гени, відповідальні за синтез гемоглобіну, можуть піддаватися мутаціям, що змінює структуру і функції білка. Найбільш вивчена мутація, що призводить до заміни лише однієї амінокислоти в поліпептидних ланцюжках β-субодиниць гемоглобіну. Заміна глутаміну на валін веде до важкої хвороби – серповидноклітинної анемії: еритроцити приймають форму серпа і втрачають здатність переносити кисень [6].

### **1.3. Анемія, причини її виникнення та види**

Анемія – зменшення загальної кількості гемоглобіну, найчастіше проявляється у зменшенні його концентрації в одиниці об'єму крові. Всі гострі крововтрати обов'язково супроводжуються ознаками анемії: блідість,

задишкою, серцебиттям при невеликих навантаженнях, хоча при цьому ще не настає розбавлення крові плазмою, що викликає падіння концентрації гемоглобіну. Нерідко спостерігається і зворотна ситуація. У більшості випадків, за винятком залізодефіцитних станів і таласемії, анемія супроводжується і зниженням вмісту червоних кров'яних тілець в 1 л крові [29].

Анемії виявляються у 42% вагітних, 30% невагітних жінок віком від 15 до 50 років, 47% дітей до 5 років та 13% чоловіків віком від 15 років [34]. На долю ЗДА припадає близько половини анемій, причому найбільше страждають діти, фертильні жінки та особи похилого і старечого віку. Розвиток ЗДА тісно корелює з економічним рівнем країни та окремих груп населення. У США частота ЗДА у чоловіків становить 2%, у білих жінок – 9–12%, у іспаномовних жінок та афроамериканок – 20%. У країнах «третього світу» частота ЗДА становить 40–50%, в дітей окремих досягає 100% [30]. У 2004 році ЗДА стала причиною смерті у 273000 осіб, з яких 97% припадає на недостатньо розвинені в економічному відношенні країни [34].

Порушення метаболізму Fe зводяться до двох основних варіантів - дефіциту заліза та гемохроматозу (первинному або вторинному) [41]. Останній у дитячому віці вкрай рідкісний (хоча відомий неонатальний варіант хвороби) і є генетично детермінованим захворюванням або результатом надмірного надходження до організму Fe, що проявляється патологічним всмоктуванням і накопиченням цього мікроелемента в органах та тканинах. Залізодефіцитна анемія (ЗДА), навпаки, зустрічається в дітей віком надзвичайно часто, як і гострі респіраторні інфекції [28].

Оскільки анемія є приватним симптомом якогось загального захворювання, сувора класифікація анемій неможлива. За етіологією, патогенезом та клініко-гематологічною симптоматикою анемії дуже різноманітні, що зумовило створення декількох класифікацій, у тому числі і І. А. Касирського, Г. О. Олексієва. Ця класифікація побудована за патогенетичним принципом та з урахуванням етіологічних і найважливіших

клініко-морфологічних ознак, використовується у загальній медичній та фізіологічній практиці [7].

Класифікація анемії (І. А. Касирського, Г. О. Олексієва).

1. Анемії постгеморагічні:

- гостра постгеморагічна анемія;
- хронічна постгеморагічна анемія.

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

- залізодефіцитні анемії;
- анемії, пов'язані з порушенням синтезу порфіринів;
- анемії, пов'язані з дефіцитом мікроелементів;
- анемії пов'язані з порушенням синтезу днк та рнк (мегабластні анемії);
- апластичні (спадкові та набуті), що пов'язані з пригніченням проліферації клітин кісткового мозку;
- спадкові зумовлені порушенням активності ферментів еритроцитів;
- набуті гемолітичні анемії.

Визначають три ступеня важкості анемії, залежно від вмісту гемоглобіну в крові:

- анемія легкого ступеня – вміст Нь 110-90 г/л;
- анемія середнього ступеня – вміст Нь 89-70 г/л;
- анемія великого ступеня – вміст Нь 89-70 г/л.

Згідно з даними лікарів-дієтологів причинами виникнення анемії у дорослих є:

- недостатня фізична активність, як наслідок – порушення клітинного дихання;
- неякісне харчування;
- різка зміна способу життя, режиму харчування, коли нові продукти містять погано засвоюване залізо;
- недостатня кількість продуктів, що містять залізо, в раціоні;
- неправильна «дієта» під час постів;
- невміло складене меню після постів;

- вживання в їжу рафінованих продуктів: цукру, солі, білого хліба, білої муки, очищеного рису, консервів, і при цьому насичення організму фосфатами (перешкоджають засвоєнню заліза);

- молочна дієта без вживання фруктів і рослинних продуктів (молоко майже не містить заліза) [32].

### **1.3.1. Залізодефіцитна анемія, її характеристика та етіологія**

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) є однією із найбільш поширених форм анемії, яка виникає в результаті недостатньої кількості заліза в організмі, супроводжується змінами в його метаболізмі та характеризується зниженням рівня гемоглобіну в одиниці об'єму крові, змінами його кількісних та якісних показників, клінічними проявами анемічної гіпоксії та анемічною інтоксикацією. Серед усіх анемій ЗДА зустрічається найбільш часто та становить близько 80% та вражає майже усі вікові групи людей [7].

Розповсюдженість даного захворювання в різних країнах є відмінним, що очевидно, пов'язано із різним ступенем економічного розвитку, етнічними традиціями, геохімічними особливостями місцевості проживання, рівнем охорони здоров'я. У Центральній та Східній Європі серед популяції дорослого населення близько 10-12% жінок та 3-8% чоловіків мають захворювання залізодефіцитна анемія. Серед осіб юнацького віку 50% мають латентний дефіцит заліза, а серед жінок репродуктивного віку у 30% ідентифікують дефіцит заліза [15].

У патогенезі ЗДА ключова роль належить 3 основним фактори: 1) зменшена тривалість життя еритроцитів; 2) порушена реакція-відповідь клітин кісткового мозку на анемію; 3) порушення перенесення Fe з ретикулоендотеліальних клітин до кістковомозкових еритробластів (ретикулоендотеліальна блокада). ЗДА характеризується як класична гіпорегенераторна, мікроцитарна, гіпохромна анемія, проте на ранніх стадіях хвороби такі клініко-лабораторні ознаки, як мікроцитоз та гіпохромія еритроцитів можуть бути не виражені [17].

Також виявлено, що залізо є незамінним, облігатним біоматеріалом, якому належить ключова роль у забезпеченні нормального функціонування клітин та всіх біологічних систем. Біологічна значущість заліза в крові визначається його здатністю зворотно окислюватися і відновлюватися. Ця властивість забезпечує його участь у тканинному диханні, що є обов'язковою умовою існування будь-якої клітини. Залізо як простетична група в комплексі з порфіринами входить до складу білків-хромопротейдів, а в складі гема – до структури гемоглобіну та міоглобіну. Поділ клітин, клітинний та гуморальний імунітет, біосинтетичні процеси, метаболізм фізіологічно активних сполук, окисно-відновні реакції, кровотворення активація та інгібування багатьох ферментів, забезпечення органів та тканин киснем, теж відбуваються за участі заліза. Йому належить визначальна роль в енергетичному обміні; синтезі ДНК та стероїдів; регуляції генів; проліферації та диференціації клітин; а також необхідний для формування в клітинах мозку рецепторів – дофаміну, що в багатьох випадках проявляється аномалією поведінки людини та порушеннями в психіці. Зазначені факти вказують на глобальність негативних наслідків під час порушення процесів метаболізму заліза [39].

У клінічній картині ЗДА відмічено поєднання анемічного (загальна слабкість, стомлюваність, задишка при звичайному фізичному навантаженні) і сидеропенічного синдромів (ламкість нігтів, сухість шкіри та слизових оболонок, ангулярний стоматит, спотворення смаку та нюху). У низки пацієнтів (частіше жінок похилого віку) розвиваються сидеропенічна дисфагія (синдром Пламмера-Вінсона), яка асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку стравоходу та глотки [12].

У результаті об'єктивного обстеження можуть бути виявлені ознаки сидеропенії, тахікардії та систолічного шуму на верхівці серця. Важливим для диференціальної діагностики є те, що збільшення лімфатичних вузлів, печінки та селезінки, виключає ЗДА [24].

Залізодефіцитна анемія проходить у кілька стадій розвитку:



I. Передлатентна: характеризується виснаженням тканинних ресурсів заліза, клінічні показники крові в нормі, підвищення параметрів абсорбції заліза в кишечнику (гемоглобін знаходиться нижче норми, проте вище 90 г/л); клінічних проявів хвороби ще немає.

II. Латентна стадія проявляється у дефіциті заліза в тканинах та зменшення його транспортного фонду; показники крові змінюються в незначних межах; клінічна картина пов'язана із трофічними порушеннями та характеризується сидеропенічним синдромом (вміст гемоглобіну в крові становить від 70 до 90 г/л).

III. Залізодефіцитна анемія характеризується найвагомішими змінами у порушенні параметрів заліза у крові, клінікою сидеропенічного синдрому та загальноанемічними симптомами і явно вираженою гіпохромною мікроцитарною анемією (гемоглобін в крові нижче 70 г/л) [20].

У дослідженнях було виявлено, що лише 35-55% анемій у дітей зумовлені переважним дефіцитом заліза, решта має характер полідефіцитних [5]. Порушення правил харчування та високий рівень забруднення оточуючого середовища лише посилюють цю тенденцію. На обмін заліза в організмі впливає вміст близько 10 мікроелементів. До цих мікроелементів зокрема належать кобальт, цинк, мідь, марганець, нікель та є одними з найважливіших. Мідь, що входить до складу цитохромоксидази, церулоплазміну, супероксиддисмутази та дифенолоксидази, стимулює синтез гемоглобіну та дозрівання ретикулоцитів в еритроцити, сприяє зміні валентності заліза, без чого неможливий його транспорт у клітини, бере участь в антиоксидантному захисті еритроцита. Марганець та цинк впливають на синтез гемоглобіну та разом з селеном входять до ферментів антиоксидантного захисту; кобальт входить до складу вітаміну B12 і зумовлює всмоктування заліза в кишечнику [7]. Залізо конкурує з цинком, кобальтом, галієм та алюмінієм за центри в молекулі трансферину – білка, що транспортує залізо до тканин [5].

Вплив нітратів на організм людини полягає у тому, що потрапляючи до шлунково-кишкового тракту з водою, вони під впливом кишкової мікрофлори

відновлюються в нітрити, які потрапляють у кров та блокують гемоглобін шляхом утворення метгемоглобіну, який не може вступати в зворотну реакцію з киснем і транспортувати його. У результаті, чим більше гемоглобіну перетворилося на метгемоглобін, тим меншою стає киснева ємкість крові.

У результаті надходження нітратів в організм дорослих у надмірних, але не дуже високих дозах, концентрація метгемоглобіну незначно збільшується. Це практично не впливає на стан здоров'я, проте у пацієнтів з анемією або серцево-судинними захворюваннями можуть посилитися прояви гіпоксії. У новонароджених та особливо дітей грудного періоду, спостерігається дефіцит ензимів, які перетворюють метгемоглобін, що призводить до його накопичення. У результаті накопичення метгемоглобіну відбувається зниження насичення артеріальної крові киснем, що призводить до кисневого голодування. Якщо кількість метгемоглобіну перевищує 50% від загальної кількості гемоглобіну, то в організмі можуть розпочатися деструктивні зміни, що призводить до загибелі від гіпоксії клітин центральної нервової системи [33].

Екологічна ситуація теж є вагомим чинником, що впливає на обмін заліза. Так, окремі вчені вказують, що існує зворотний зв'язок між концентрацією гемоглобіну та рівнем вмісту тяжких металів, зокрема свинцю, у крові дітей [16].

Одним із факторів, що зумовлюють виникнення дефіциту заліза (за умови недостатньої його кількості в їжі), є ахілія, атрофічні зміни слизової оболонки травного каналу, агастральні та анентеральні стани, ентерити, які супроводжується прискоренням проходження хімусу в порожнині кишечника. Абсорбція заліза у травному тракті є обернено пропорційною його запасам і підвищується при дефіциті [29].

Причини виникнення залізодефіцитної анемії різноманітні. Це може бути пов'язано з дотриманням дієт та під час вегетаріанства, коли в організмі спостерігається недостатнє надходження заліза. Порушення всмоктування заліза, виникає під час патологій шлунково-кишкового тракту, інтенсивних фізичних навантаженнях та посиленого його використання в пубертатному

періоді. Крім того, розвиток ЗДА відбувається під час тривалих кровотеч внаслідок меноррагії, прийомі лікарських препаратів (антикоагулянти, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикостероїди), гіпертонічні хворобі з частини носовими кровотечами. Крім несбалансованого харчування, розвитку сидеропенії сприяють природні умови особливих геобіологічних провінцій, в землі яких дуже низький вміст Fe. Побутові фактори дефіциту Fe (традиційні умови харчування – вживання у великій кількості інгібіторів всмоктування Fe: калмицького чаю – міцно заварений час з молоком та жиром, кава і переважно молочна їжа). Первинний дефіцит Fe проявляється у недостатності його запасів при народженні. Рідше причиною ЗДА можуть бути порушення транспорту Fe в зв'язку з відсутністю трансферину, при спадковій атрансферинемії [7].

У людей, що хворіють на залізодефіцитну анемію, спостерігається загальна слабкість, головні болі, головокружіння, віддишка при звичайному фізичному навантаженні, шум у вухах, тахікардія та м'язова слабкість. Тканинний дефіцит заліза (недостатність залізовмісних ферментів в різних тканинах, в тому числі і центральній нервовій системі), призводить, головним чином, до спотворення смаку і апетиту, відомих під назвою *pica chlorotica*: бажання їсти крейду, зубний порошок, сирий фарш, з'являється бажання нюхати керосин, ацетон, фарби, бензин [27].

Характерним для ЗДА є зниження апетиту, розумової та фізичної працездатності. Також відмічаються «епітеліальні» симптоми: блідість та сухість шкіри, ламкість та випадіння волосся, розшарування, поперечна посмугованість та ламкість нігтів, атрофія сосочків язика та диспепсичні розлади. У роботі серцево-судинної системи зменшення концентрації Hb призводить до порушення ритму, а центральної нервової системи – зниження пам'яті та можливості концентрувати увагу [29].

Синдром лабораторних змін проявляється у зменшенні кольорового показника, рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів (різний розмір еритроцитів), анізоцитоз, гіпохромії еритроцитів від легкого просвітлення в

центрі до значного спустошення клітини, пойкилоцитоз (ерироцити різної, іноді химерної форми, які нагадують капелюхи, тенісні ракетки, рожки і т.д.). За ступенем тяжкості виділяють ЗДА: легкого (Hb 110-90 г/л), середнього (Hb 90-70 г/л) та тяжкого (Hb нижче 70 г/л) ступенів [8].

Для ЗДА типові мікроцитоз зі зниженням об'єму еритроцитів (MCV) нижче 80 фемтолітрів і гіпохромія зі зменшенням середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) нижче 25 пікограмів, причому основне значення для діагностики має MCV, який має більшу чутливість. На початку захворювання та при змішаному генезі анемії MCV та MCH можуть бути в нормі. При морфологічному дослідженні еритроцитів виявляються гіпохромія, анізоцитоз та пойкилоцитоз. Інші параметри гемограми не змінені, проте після крововтрати можливі помірний ретикулоцитоз та тромбоцитоз [8].

Отже, сучасні дослідження вказують, що ЗДА та латентний дефіцит заліза супроводжуються змінами в складі мікроелементів в організмі, які починають формуватися ще на ранніх етапах розвитку сидеропенії. Анемія є полідефіцитним та поліетіологічним захворюванням, під час якого зміни та розбалансування багатьох метаболічних процесів розпочинається ще на ранніх, доклінічних стадіях.

### **1.3.2. В<sub>12</sub> – фолієво-дефіцитна анемія, її характеристика та етіологія**

В<sub>12</sub> – фолієво-дефіцитна анемія розвивається в результаті недостатньої кількості вітаміну В<sub>12</sub> в організмі. Анемія, що виникає, характеризується змінами в кістковому мозку мегабластів, внутрішньомозковим руйнуванням еритрокаріоцитів, гіперхромією, тромбоцитопенією та нейтропенією, атрофічними змінами слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, зміни в нервовій системі у вигляді функціонального мієлозу [29].

В<sub>12</sub> (фолієво)-дефіцитна анемія виникає внаслідок дефіциту в організмі антианемічного фактора, необхідного для нормального дозрівання еритроцитів. Залози слизової оболонки шлунка виробляють так званий "внутрішній фактор", який, вступаючи в з'єднання з "зовнішнім фактором", що містяться в м'ясних

продуктах, утворює активну антианемічну речовину – гемопоетин. Останній, всмоктуючись у тонкій кишці, відкладається в печінці, утворюючи свого роду депо. Звідси в міру необхідності гемопоетин надходить в кістковий мозок, забезпечуючи нормальне дозрівання еритроцитів [30].

Було виявлено, що внутрішній фактор по своїй хімічній природі є гастромукопротеїн, який виробляється додатковими клітинами залоз фундальної частини шлунка. Роль його в організмі зводяться лише до того, що, вступаючи в з'єднання із зовнішнім фактором, він оберігає останній від розрупації кишковою флорою і сприяє його всмоктуванню. Антианемічний фактор, гемопоетин, є зовнішнім фактором. Зовнішнім фактором, як встановлено в даний час, є ціанокобаламін. Поступаючи в кров, він утворює нестійке з'єднання з альфа-глобулінами і у вигляді білкового комплексу відкладається в печінці, звідки мобілізується в кістковий мозок. Однак він впливає на процеси кровотворення не безпосередньо, а через фолієву кислоту, переводячи останню в її активну форму – фолінову кислоту. Звідси й виникла назва В<sub>12</sub> -фолієво-дефіцитна анемія. Патогенетичні механізми розвитку останньої досить різноманітні, відповідно до чого в даний час виділяють декілька варіантів перніціозної анемії [29].

Цей вид анемії відомий з середини 19 ст., як анемія Аддісона-Бірмера. Метод лікування цього захворювання був знайдений ще до розкриття механізмів розвинення хвороби. Використання сирової печінки призводило до швидкої стабілізації нормального вмісту віт. В<sub>12</sub> [7].

Потрапляючи з їжею в організм, віт. В<sub>12</sub> у шлунку поєднується з білком (R-протеїном). У 12-палій кишці під впливом трипсину R-протеїн відокремлюється від вітаміну та поєднується з гастромукопротеїном, завдяки чому відбувається всмоктування вітаміну. Цей процес відбувається, в основному, у 12-палій та порожній кишках. У крові вітамін поєднується з транспортним білком танскобаламіном і потрапляє в тканини та органи. Добова потреба вітаміну становить становить 3,5 мкг, тоді як його вміст у печінці – 3,5 мг [29].

Виникнення В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії зумовлено фізіологічною властивістю його коферментних форм – метил- та дезоксиаденозилкобаламін. Метилкобаламін каталізує перехід фолієвої кислоти в її активну форму. Ця форма бере участь в утворенні тимідину, що необхідний для синтезу ДНК із уридінмонофосфату. При недостатності ДНК порушується процес поділу клітин, вона збільшується в розмірах внаслідок подвоєння кількості хромосом, а розділення не відбувається. Клітини еритроїдного паростка значно збільшуються, нитки хроматину набухають, стають грубими – це клітини мегалобласти. Поряд із мегалобластами в кістковому мозку зберігаються і нормальні еритроїдні клітини, внаслідок чого при введенні вітаміну В<sub>12</sub> швидко відтворюється нормальний гемопоєз [13].

Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> в організмі людини може відбуватися в результаті недостатнього його надходження з їжею, коли в харчовому раціоні мало продуктів харчування тваринного походження, в тому числі і молочних продуктів; атрофічному гастриті; токсичного впливу на слизову оболонку високих доз алкогольних напоїв; захворювань підшлункової залози [29].

Розвиток дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> в організмі призводить до загальноамнетичних симптомів: слабкість, віддишка та тахікардія при незначних фізичних навантаженнях, блідість шкірних покривів, надлишковість маси тіла, слизова язика рожева, сосочки згладжені. Терапевтичне лікування за допомогою лікарських препаратів та збалансоване харчування призводять до швидкого одужання і повернення стану організму до його нормального функціонування [29].

*Таблиця 1.1.*

**Порівняльна характеристика залізодефіцитної та В<sub>12</sub> – фолієводефіцитної анемії за якісними та кількісними показниками лабораторного дослідження крові**

№	Залізодефіцитна анемія	В <sub>12</sub> – фолієво-дефіцитна анемія
1.	Різде зниження рівня Нв в крові (100-60 г/л)	Концентрація Нв становить 59-40 г/л.
2.	Кількість еритроцитів залишається на нижній межі норми 3,5-3,1x10 <sup>12</sup> /л.	Кількість еритроцитів 1,0-1,5 x10 <sup>12</sup> /л.
3.	Колірний показник 0,6-0,5.	Колірний показник вище норми 1,4-

		1,8.
4.	Анемія гіпохромного типу, еритроцити блідо рожеві, зона просвітлення збільшена.	Анемія гіперхромного типу, еритроцити мають темно рожеве забарвлення, центральне просвітлення зменшене або відсутнє.
5.	В мазку крові: - анізоцитоз, за рахунок мікроцитів (в мазку присутні еритроцити малі за діаметром, менше 6,5 мкм); - пойкилоцитоз (зміна форми еритроцитів), виявляються планоцити – сплющені еритроцити.	В мазку крові: - анізоцитоз (зміна розмірів еритроцитів) за рахунок мікроцитів – еритроцити з діаметром більше 9 мкм; - пойкилоцитоз (за рахунок різних форм еритроцитів).
6.	У тяжких випадках у периферійну кров виходять нормоцити.	Присутні включення в еритроцитах: кільця Кобота і тільця Жолі, трапляються уламки еритроцитів – шизоти.
7.	Кількість ретикулоцитів незначна.	Кількість ретикулоцитів у гострій період різко зменшена, підвищення їх свідчить про ефективність лікування.
8.	Лейкоцити в межах норми, або дещо знижені, тромбоцити – іноді підвищені, ШОЕ – незначно прискорене.	Розвивається лейкопенія (зниження лейкоцитів), нейтропенія (зниження нейтрофілів), відносний лімфоцитом, відсутність еозинофілів, кількість тромбоцитів – знижена, ШОЕ – значно прискорена.
9.	За лабораторними ознаками: гіпохромна, мікроцитарна, гіпорегенераторна.	За лабораторними ознаками: гіперхромна, макроцитарна, гіпорегенераторна.

## РОЗДІЛ 2

### КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Контингент дослідження

Дослідження проведено на 77 особах чоловічої та жіночої статі віком від 1 до 60 років, які згідно з змінами в значеннях норми для певного віку були поділені на групи: 1 – досліджувані віком 1-6 років (18 осіб), 2 – 6-12 років (11 осіб), 3 – 13-17 років (9 осіб), 4 – 17-35 років (15 осіб) та 5 – 35-60 років (24 особи), всі проживали на території Волинської області. За результатами обстеження та висновками лікаря пацієнтам було виявлено анемічний стан. Клінічні дослідження проводилися в робочі дні тижня у проміжку часу з 8.00 до 11.00.

#### 2.2. Методика визначення клінічних показників крові

Клінічні дослідження показників крові та забір венозної крові здійснювалися в медичній лабораторії «ГЕМОМЕДИКА» у місті Луцьк. У всіх хворих досліджувалась периферична венозна кров, взята натще у вакуумні пробірки з антикоагулянтом з K2-ЕДТА виробництва фірми «Becton Dickinson». Загальний аналіз крові проводився на гематологічному аналізаторі ADVIA 2120/2120i (Siemens, Німеччина).

Гематологічні аналізатори – прилади для проведення клініко-лабораторних аналізів, кількісного та якісного аналізу клітин крові (клітинного складу крові, якісного складу формених елементів крові). На сьогодні є невід'ємною частиною діагностичних лабораторій. Спеціальні лабораторні пристрої є повністю автоматизованими системи для діагностики, здатні обробляти десятки контрольних проб протягом години, забезпечуючи високу точність результатів і дозволяючи зберігати отримані дані у внутрішній пам'яті, а також роздруковувати їх на вбудованому принтері.



Принцип роботи ґрунтується на методі Култера, в якому підрахунок кількості клітин крові виконується шляхом пропускання пробки через отвори з дуже маленьким діаметром і визначення в цей момент електричного опору. Апарат враховує амплітуду імпульсів, виконує їх аналіз і визначає розміри об'єктів, які проходять через отвори.

Сучасні гематологічні 5-diff-аналізатори дозволяють проводити диференціювання лейкоцитів за 5 основними популяціями: нейтрофілами, базофілами, еозинофілами, лімфоцитами та моноцитами, використовуючи оптичні, електричні, цитохімічні методи. Так, на приладах ADVIA 120, 2120, 2120i фірми «Siemens» поділ лейкоцитів на субпопуляції здійснюється в залежності від вмісту в них МПО (визначається за величиною клітинної абсорбції) та їх розміру (визначається за величиною прямого світлорозсіювання) [32].

В основі принципу роботи приладу знаходиться метод проточної цитометрії – надійний метод швидкого імунофлюоресцентного аналізу поверхневих та внутрішньоклітинних антигенів (маркерів) клітин, заснований на фарбуванні суспензії клітин моноклональними антитілами, міченими флюоресцентними барвниками. Ця технологія дозволяє чітко диференціювати клітини за походженням та отримувати уявлення про популяційний склад досліджуваного зразка біоматеріалу. Також за допомогою проточного цитофлуориметра можна отримати ясну картину поведінки клітин і краще зрозуміти механізми клітинної відповіді на специфічні терапевтичні впливи [26].

Поділ клітин за категоріями (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, осад) здійснюється приладом на основі аналізу амплітуди отриманих імпульсів. Невеликі за розмірами клітини (тромбоцити) генерують імпульси низької амплітуди, а порівняно великі клітини (лейкоцити, еритроцити) – імпульси високої амплітуди. Пристрій, який називається «дискримінатор», розділяє амплітуди імпульсів за величиною, що і дає можливість окремо

підрахувати кількість тромбоцитів і еритроцитів. Оскільки розміри лейкоцитів близькі до розмірів еритроцитів і їх не вдається виділити зазначеним методом, вони неминуче будуть впливати на підрахунок еритроцитів. Однак за винятком явних лейкоцитозів ( $> 50 \times 10^9 / \text{л}$ ), цей вплив буде незначним, так як в нормі концентрація еритроцитів у крові на 3 порядки перевищує концентрацію лейкоцитів. У той же час під час підрахунку кількості лейкоцитів необхідність руйнування еритроцитів очевидна. Це завдання легко вирішується, так як властивості мембран лейкоцитів і еритроцитів істотно відрізняються, і еритроцити легко лізуються під впливом багатьох поверхнево-активних речовин (ПАР).

Під час роботи з гематологічним аналізатором лаборант займає досить активну позицію і може кардинальним чином впливати на коректність одержаних даних, маючи вільний доступ до калібрувальних механізмів приладу і безпосередньої підготовки зразка крові до вимірювання. У результаті невмілого проведення достовірність автоматизованого аналізу крові помітно знижується. Однак знання принципу роботи гематологічного аналізатора, причин можливих похибок у вимірюванні, уважне вивчення всіх клітинних параметрів, які видаються аналізатором, дасть повну інформацію як про якість проведеного дослідження, так і про стан обстежуваного [2].

### **2.3. Загальна характеристика норм крові досліджуваного контингенту**

Загальний аналіз крові є основою діагностики більшості з відомих захворювань. Багато його показників можуть бути в основі остаточного складання діагнозу і безпомилкового призначення адекватного лікування [2].

До початку роботи з гематологічним аналізатором, здійснювали забір венозної крові. Отримані результати аналізу крові порівнюють із нормою (табл. 2.1.).

Таблица 2.1.

<b>Показник</b>	<b>Нормальне значення</b>
<b>Еритроцити (RBC)</b>	3,40-5,00*10 <sup>12</sup> /л (1-6 років) 3,50-5,20*10 <sup>12</sup> /л
<b>Гемоглобін (HGB)</b>	114,00-144,00 г/л (1-6 років) 112,00-146,00 г/л (6-12 років) 112,00-152,00 г/л (13-17 років) 110,00-152,00 г/л (17-35 років) 112,00-152,00 г/л (35-60 років)
<b>Гематокрит (HCT)</b>	27,00-41,00 % (1-6 років) 32,00-41,00 % (6-12 років) 33,00-44,00 %
<b>Середній об'єм еритроцитів (MCV)</b>	70,00-99,00 фмл (1-6 років) 76,00-91,00 фмл (6-12 років) 80,0-99,0 фмл
<b>Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH)</b>	24,5-29,0 пг (1-6 років) 25,5-33,0 пг (6-12 років) 27,0-33,0 пг
<b>Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (MCHC)</b>	322,00-356,00 г/л
<b>Ширина розподілу еритроцитів (RDW)</b>	11,0-15,0 %
<b>Ширина розподілу гемоглобіну (HDW)</b>	22,0-32,0 г/л
<b>Лейкоцити (WBC)</b>	4,10-11,40*10 <sup>9</sup> /л (1-16 років) 4,00-8,80*10 <sup>9</sup> /л
<b>Тромбоцити (PLT)</b>	150,00-400,00*10 <sup>9</sup> /л
<b>Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, ESR)</b>	1,00-10,00 мм/год (1-6 років) 2,00-15,00 мм/год
<b>Середня концентрація клітинного гемоглобіну</b>	330-370 г/дцл
<b>Клітинний гемоглобін</b>	24-35 пкг
<b>Залізо (Fe)</b>	11,6-31,3 мкмоль/л (1-6 років) 9,0-30,4 мкмоль/л
<b>Трансферин (TRNF)</b>	2,00-3,64 г/л
<b>Феритин (FER)</b>	28-365 нг/мл (1-6 років) 5,00-148,00 нг/мл
<b>Фолієва кислота (Вітамін B9, FOL)</b>	3,00-17,00 нг/мл
<b>Ціанокобаламін (Вітамін B12, VB12)</b>	193,0-982,0 пг/мл

#### 2.4. Статистично-математичне опрацювання результатів дослідження

Статистична обробка проводилася з використанням програми MS Excel 2019. Визначали нормальність розподілу даних. Для парного порівняння груп використовувалися критерій достовірності Стьюдента (t) та Мана-Уїтні (W) і показник достовірності при порівнянні середніх величин (p). Різницю між двома середніми величинами вважали достовірною при значеннях  $t \geq 2,0$  і  $p \leq 0,05$ . Визначали середнє значення показника (M), величину середньої похибки ( $\pm m$ ). Цифрові результати представлені у вигляді графіків.

### **РОЗДІЛ 3**

## АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### 3.1. Особливості клінічних показників крові в осіб різного віку з анемічними станами

Загальний аналіз крові надає медикам важливу інформацію про фізіологічний стан організму, який змінюється під впливом різних зовнішніх і внутрішніх факторів, і є невід'ємною частиною діагностичного процесу.

Аналіз кількісних показників крові в осіб різного віку з анемічними станами показав, що кількість еритроцитів у досліджуваних груп знаходились в межах норми. Проте, в осіб 35-60 років відмічено значення RBC на рівні нижньої межі норми для даного віку. Найвищі значення вмісту еритроцитів в крові виявлено в осіб віком 1-6 років ( $4,3 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ ) та 13-17 років ( $4,2 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ ) (рис. 3.1.). В осіб віком 6-12 років та 18-35 років значення вмісту червоних кров'яних тілець мали нижчі показники, проте не виходили за межі норми для відповідного віку. Статистично достовірно нижчі значення вмісту еритроцитів в крові відмічено в осіб 35-60 років ( $3,5 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ ,  $p \leq 0,05$ ) із анемічним станом, порівняно із пацієнтами 1-6 років ( $4,3 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ ), 6-12 років ( $4,2 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ ) та 13-17 років ( $4,3 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ ) (рис. 3.1.). Оскільки основна функція еритроцитів полягає у транспорті кисню з легень до тканин і перенесення  $\text{CO}_2$  із тканин до легень, то в результаті зменшення їх кількості в периферичній крові порушуються процеси клітинного дихання та метаболізму. Враховуючи одержані результати, до групи ризику, де в процесі розвитку анемічного стану можуть спостерігатися порушення транспорту  $\text{CO}_2$  та  $\text{O}_2$ , належать пацієнти віком 35-60 років.

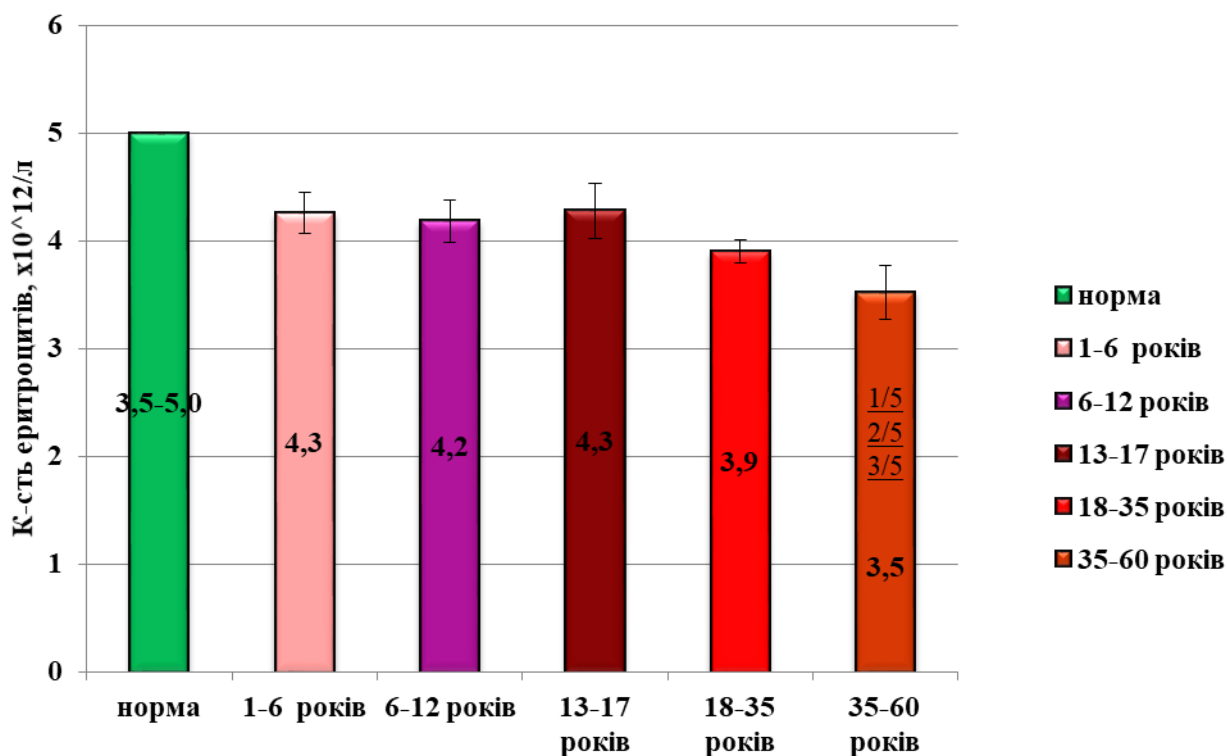


Рис. 3.1. Кількість еритроцитів у крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/5, 2/5, 3/5 – статистично достовірно нижчі показники в осіб 35-60 років, порівняно з особами віком 1-6 років, 6-12 років та 13-17 років, ( $p \leq 0,05$ ).

Важливим прогностичним маркером стану здоров'я людини є концентрація гемоглобіну. У той же час, рівень гемоглобіну значною мірою залежить від забезпечення організму залізом. Нами було проведено порівняльну характеристику вмісту гемоглобіну (Hb) в крові осіб різного віку із залізодефіцитними анеміями. Аналіз кількісних показників крові в осіб різного віку з анемічними станами показав, що кількість гемоглобіну у досліджуваних груп знаходилась поза межами норми та вказує на анемічний стан. Проте, в осіб 35-60 років відмічено значення Hb нижче порівняно із усіма віковими групами, що становило лише  $80 \pm 2,9$  г/л та є нижчим від гранично допустимої нижньої межі норми на 32 г/л (рис. 3.2.). Найвищі значення вмісту гемоглобіну в крові виявлено в осіб віком 13-17 ( $96 \pm 6,5$  г/л)

та 18-35 ( $98 \pm 2,9$  г/л) років (рис. 3.2.). В осіб віком 1-6 років ( $89 \pm 3,5$  г/л) та 7-12 років ( $92 \pm 5,0$  г/л) значення вмісту гемоглобіну мали теж нижчі показники. Статистично достовірно нижчі значення вмісту гемоглобіну в крові відмічено в осіб 35-60 років ( $80 \pm 2,9$  г/л,  $p \leq 0,05$ ) із анемічним станом, порівняно із пацієнтами 1-6 років ( $89 \pm 3,5$  г/л), 6-12 років ( $92 \pm 5,0$  г/л), 13-17 років ( $96 \pm 6,6$  г/л /л) та 17-35 років ( $98 \pm 2,9$  г/л) (рис. 3.2.). Виявлені зміни у пацієнтів цих груп можуть свідчити про наявність в них анемічного стану.

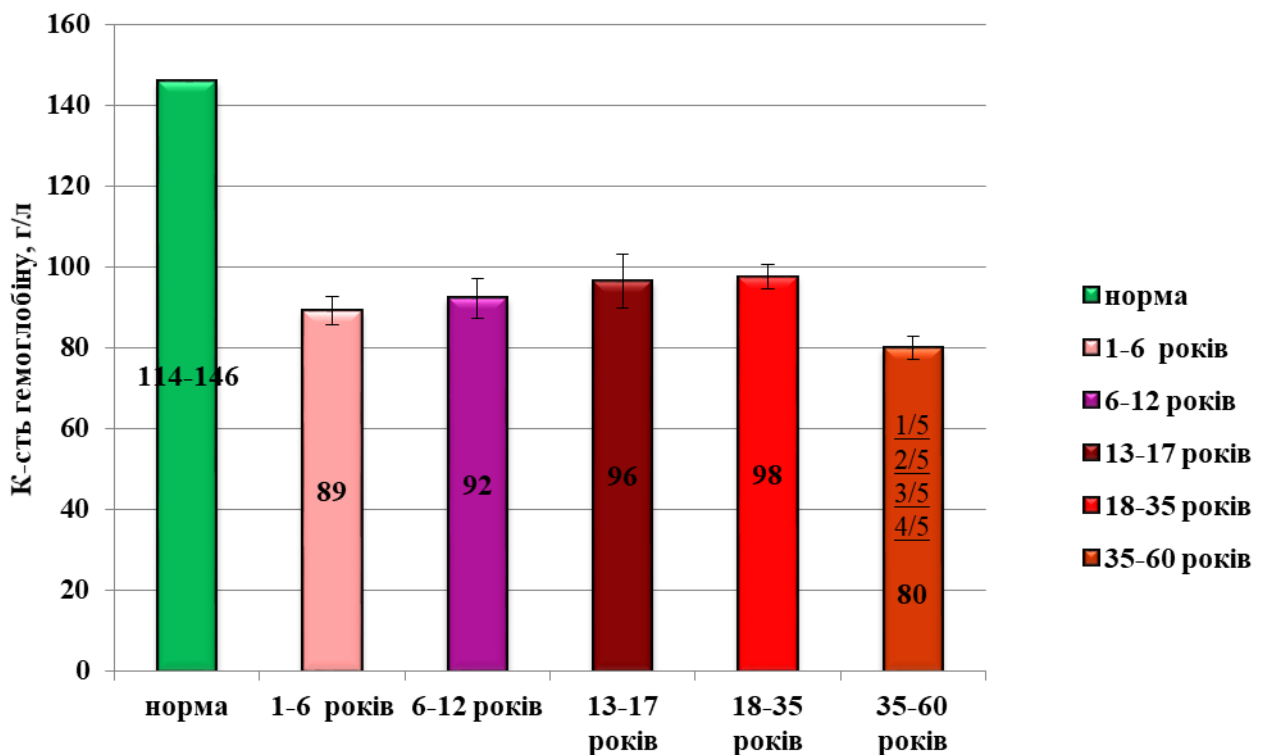


Рис. 3.2. Кількість гемоглобіну у крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/5, 2/5, 3/5, 4/5 – статистично достовірно нижчі показники в осіб 35-60 років, порівняно з особами віком 1-6 років, 6-12 років, 13-17 років та 18-35 років ( $p \leq 0,05$ )

Гематологічні дослідження показали, що об'ємна фракція еритроцитів в цільній крові (Ht) знаходилась в поза межами норми у пацієнтів різного віку із анемічними станами. В осіб 1-6 та 35-60 років відмічено найнижчі значення гематокриту, що має критичні значення цього показника. Найвищі

значення гематокриту хоч і вони не відповідають показникам норми виявлено в осіб віком 6-12 років ( $30\% \pm 0,9$ ), 13-17 років ( $31\% \pm 1,8$ ) та 18-35 років ( $31\% \pm 1,8$ ) (рис. 3.3.). Статистично достовірно нижчі значення гематокриту крові відмічено в осіб 1-6 років ( $28\% \pm 0,8$ ,  $p \leq 0,05$ ) порівняно із пацієнтами із анемічним станом віком 18-35 років ( $31\% \pm 1,8$ ) (рис. 3.3.). Досліджувані особи 35-60 років теж характеризувалися статистично достовірно нижчими значеннями гематокриту ( $26\% \pm 1,1$ ,  $p \leq 0,05$ ), порівняно із пацієнтами 6-12 років ( $30\% \pm 0,9$ ), 13-17 років ( $31\% \pm 1,8$ ) та 18-35 років ( $31\% \pm 1,8$ ) (рис. 3.3.).

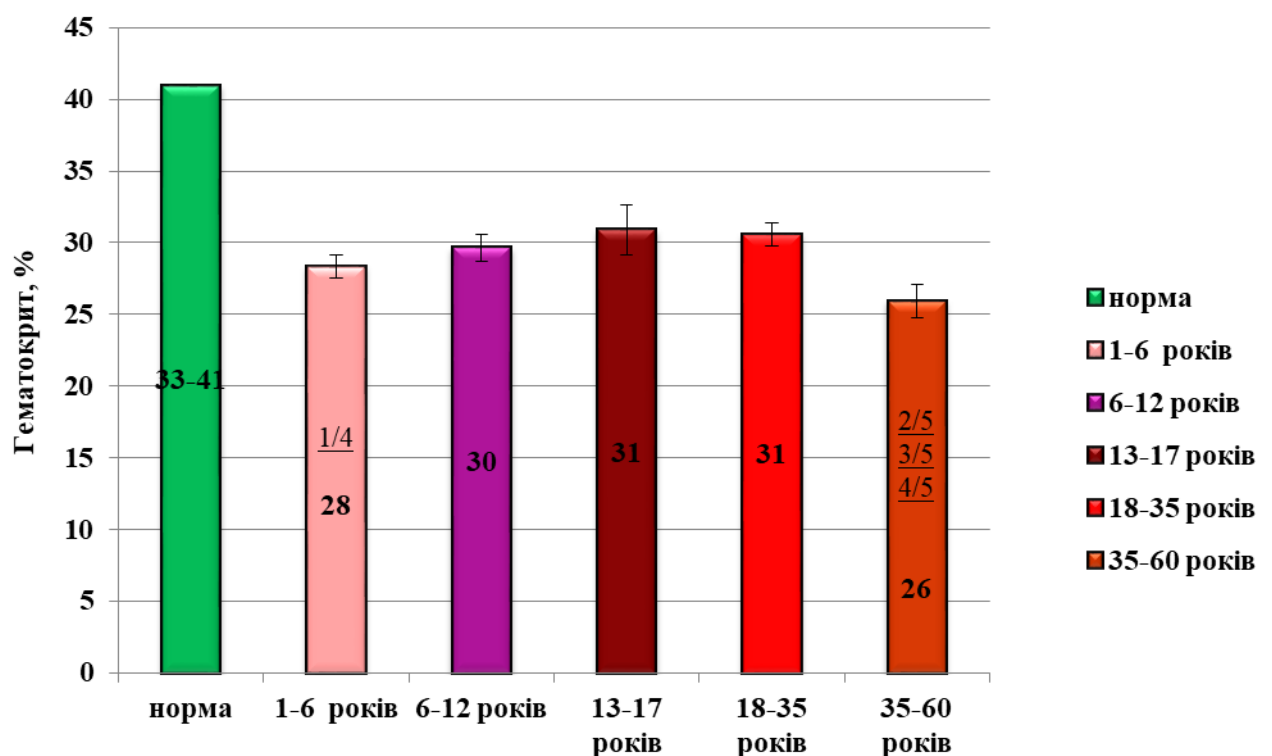


Рис. 3.3. Значення гематокриту у досліджуваних різного віку з анемічним станом

2/5, 3/5, 4/5 – статистично достовірно нижчі показники в осіб 35-60 років, порівняно з особами віком 1-6 років, 6-12 років, 13-17 років та 18-35 років ( $p \leq 0,05$ );

1/4 - статистично достовірно нижчі показники в осіб 1-6 років, порівняно з особами віком 18-35 років ( $p \leq 0,05$ ).



Значення середнього об'єму еритроцитів (MCV) в цільній крові знаходились поза межами норми у пацієнтів віком 1-6 років, тоді як у осіб інших вікових груп значення MCV знаходилися в гранично допустимих межах норми. Найвищі значення середнього об'єму еритроцитів виявлено в осіб віком 35-60 років ( $80 \pm 4,2$  фл) (рис. 3.4.). Статистично достовірно нижчі значення MCV крові відмічено в осіб 1-6 років ( $68 \pm 2,5$  фл,  $p \leq 0,05$ ) порівняно із пацієнтами із анемічним станом віком 18-35 років ( $79 \pm 2,3$  фл) та 35-60 років ( $80 \pm 4,2$  фл) (рис. 3.4.). У пацієнтів віком 6-12 років із анемічним станом не виявлено змін в MCV, відповідно до норми, значення становило  $72 \pm 2,9$  фл, подібна тенденція і в осіб віком 13-17 років ( $73 \pm 2,8$  фл) (рис. 3.4.). Оскільки значення середнього об'єму еритроцитів є показником, що визначає наявність мікроцитозу, якщо показник нижче від норми, то можна визначити, що в пацієнтів віком 1-6 років є чіткі передумови щодо ідентифікації у них мікроцитозу чи мікроцитарної анемії.

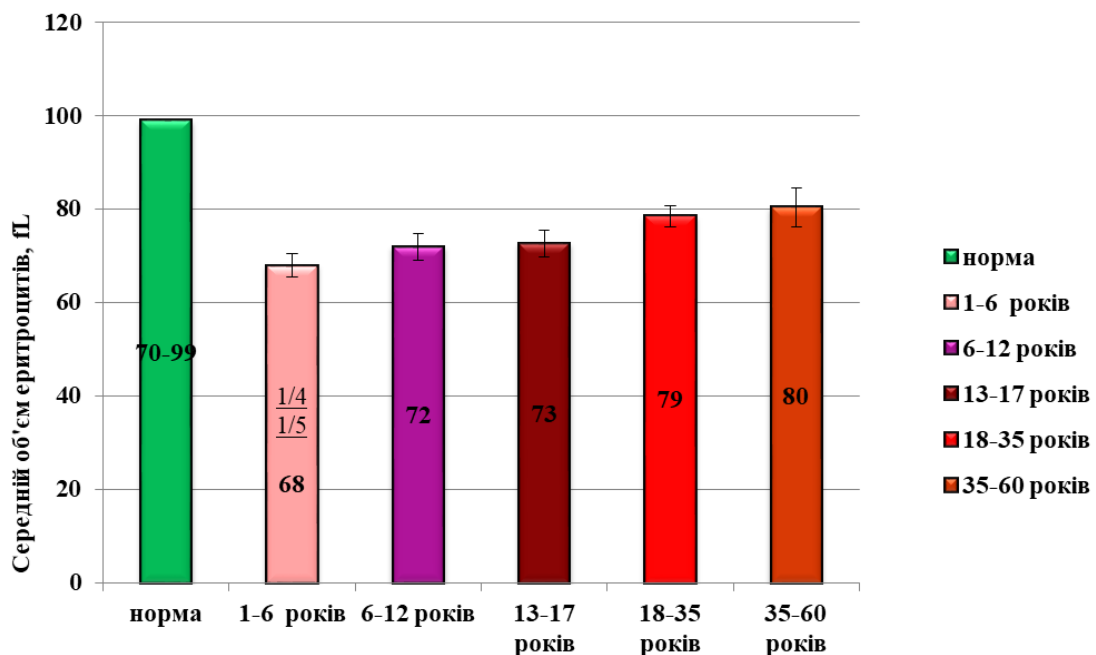


Рис. 3.4. Значення середнього об'єму еритроцитів (MCV) у досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/4, 1/5 - статистично достовірно нижчі показники в осіб 1-6 років, порівняно з особами віком 18-35 та 35-60 років ( $p \leq 0,05$ ).

Показник середнього вмісту гемоглобіну (МСН) в еритроцитах, що визначає насиченість еритроцитів гемоглобіном, характеризувався значеннями поза межами норми у всіх пацієнтів різного віку із анемічними станами. В осіб 1-6 років відмічено найнижчі значення МСН  $21,8 \pm 1,3$  пкг, що має критичні значення цього показника (рис. 3.5.). Найвищі значення середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах хоч і вони не відповідають показникам норми виявлено в осіб віком 35-60 років ( $24,7 \pm 1,7$  пкг). В пацієнтів 6-12 років значення МСН становило  $22 \pm 1,1$  пкг, 13-17 років –  $22,6 \pm 1,4$  пкг та 18-35 років –  $24,8 \pm 0,9$  пкг (рис. 3.5.). Статистично достовірної різниці між значеннями показника в пацієнтів різних вікових груп не виявлено (рис. 3.5.). Низькі значення МСН вказують на ознаки гіпохромної анемії, що за клінічними результатами характерна для пацієнтів усіх досліджуваних груп.

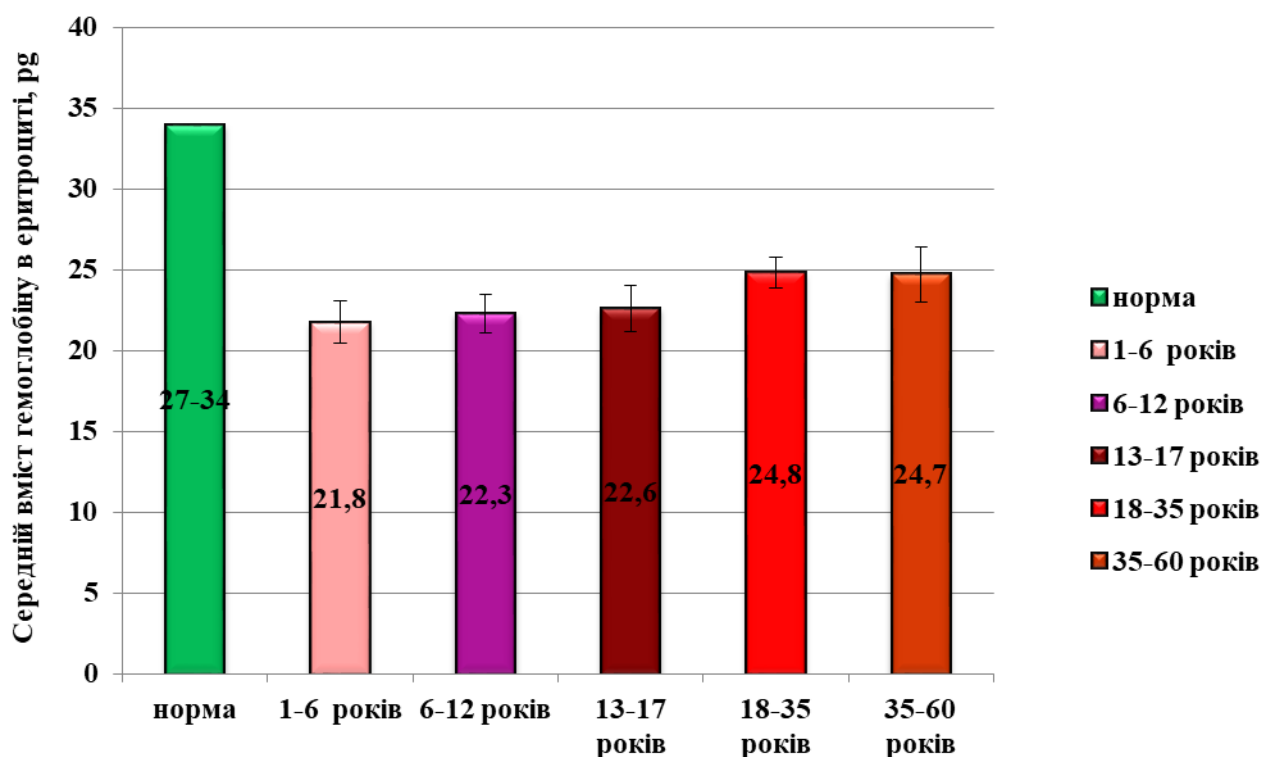


Рис. 3.5. Значення середнього вмісту гемоглобіну (МСН) в еритроцитах у досліджуваних різного віку з анемічним станом

Показник середньої концентрації гемоглобіну (МСНС) в еритроциті характеризувався значеннями поза межами норми у пацієнтів різного віку із анемічними станами. В осіб 35-60 років відмічено найнижчі значення МСНС  $303 \pm 5,6$  г/л, що має критичні значення цього показника (рис. 3.6.). Найвищі значення середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах хоч і вони не відповідають показникам норми виявлено в осіб віком 18-35 років ( $315 \pm 5,9$  г/л). У пацієнтів 1-6 років значення МСНС становило  $313 \pm 7,4$  г/л, 6-12 років -  $309 \pm 7,7$  г/л, 13-17 років -  $309 \pm 7,9$  г/л (рис. 3.6.). Статистично достовірної різниці між значеннями показника в пацієнтів різних вікових груп не виявлено (рис. 3.6.). Низькі значення МСНС вказують на ознаки гіпохромної анемії, що за клінічними результатами характерна для пацієнтів усіх досліджуваних груп.

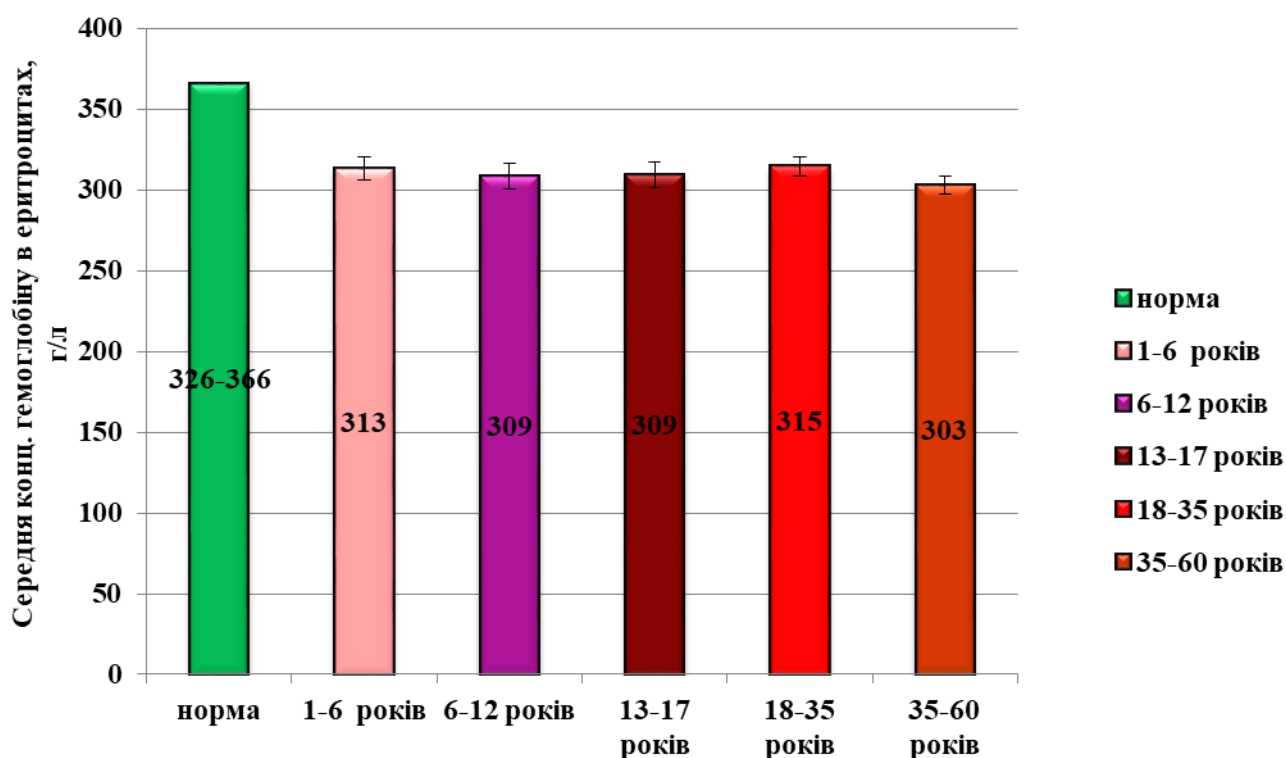


Рис. 3.6. Значення середньої концентрації гемоглобіну (МСНС) в еритроциті у досліджуваних різного віку з анемічним станом

Ширина розподілу еритроцитів (RDW) є показником, що визначає ступінь відмінності еритроцитів пацієнта за розміром від середнього та має

значення у ранній діагностиці анемії, оскільки часто змінюється раніше, ніж розмір еритроцитів. Незалежно від групи досліджуваних значення RDW у всіх пацієнтів знаходилися вище норми. У пацієнтів віком 1-6 років RDW характеризувався найменшим відхиленням від верхньої межі норми ( $15,7 \pm 0,6\%$ ), тоді як найбільше відхилення від норми відмічено в пацієнтів із анемічним станом віком 35-60 років ( $18,8 \pm 0,8\%$ ) (рис. 3.7.). Статистично достовірно вищі значення RDW відмічено в осіб 35-60 років ( $18,8 \pm 0,8\%$ ,  $p \leq 0,05$ ) порівняно із пацієнтами із анемічними станами віком 1-6 років ( $15,7 \pm 0,6\%$ ), 12-16 років ( $16,1 \pm 0,8\%$ ) та 18-35 років ( $16,3 \pm 0,6\%$ ) (рис. 3.7.). Підвищені значення ширини розподілу еритроцитів вказують на явище анізоцитозу. Таким чином, можна визначити, що в пацієнтів віком 35-60 років є чіткі передумови щодо ідентифікації у них більш вираженого анізоцитозу, проте і інші досліджувані групи характеризуються зміною розмірів еритроцитів.

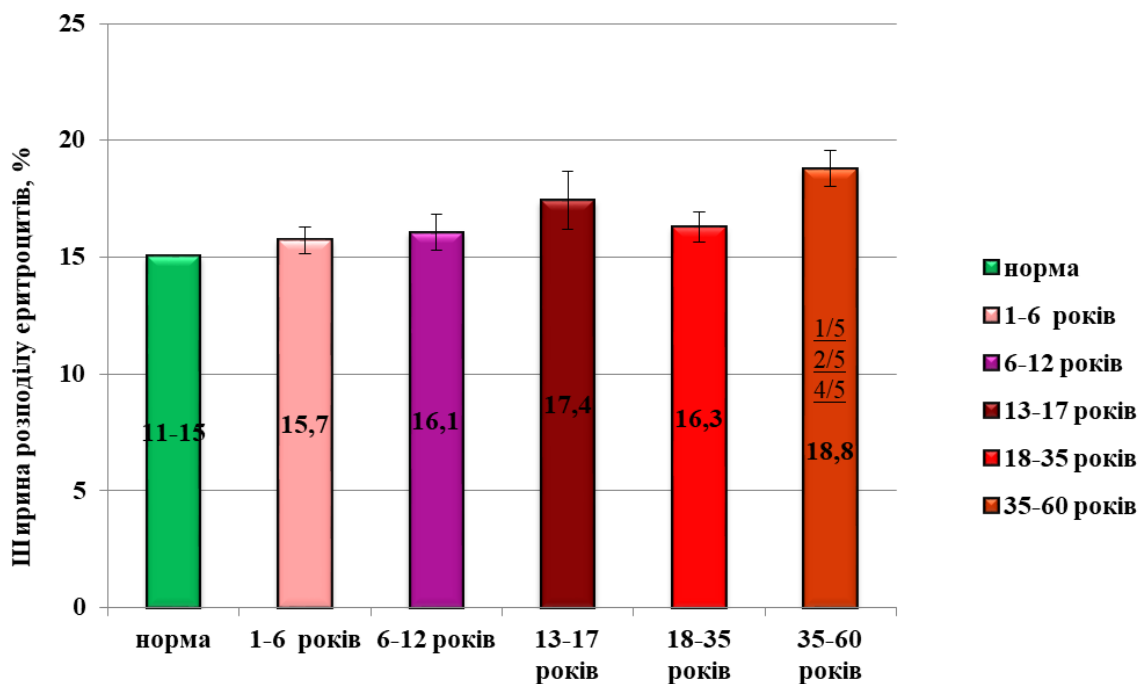


Рис. 3.7. Значення ширини розподілу еритроцитів (RDW) у досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/5, 2/5, 4/5 - статистично достовірно вищі показники в осіб 35-60 років, порівняно з особами віком 1-6, 12-16 та 18-35 років ( $p \leq 0,05$ ).

Ширина розподілу гемоглобіну (HDW) є показником, що дає оцінку анізацитозу еритроцитів та є кількісною оцінкою еритроцитів за розміром. Значення HDW у всіх досліджуваних групах знаходилися в межах верхньої межі норми, крім осіб віком 36-60 років, де відмічено вищі результати показника. У пацієнтів віком 1-6 років HDW характеризувався найменшим значенням ( $30,9 \pm 0,8$  г/л), тоді як найбільше відхилення від норми відмічено в пацієнтів із анемічним станом віком 35-60 років ( $33,3 \pm 0,6$  г/л) (рис. 3.8.). Статистично достовірно вищі значення HDW відмічено в осіб 35-60 років ( $33,3 \pm 0,6$  г/л,  $p \leq 0,05$ ) порівняно із пацієнтами із анемічними станами віком 1-6 років ( $30,9 \pm 0,8$  г/л) (рис. 3.7.). Підвищені значення ширини розподілу гемоглобіну вказують на явище анізоцитозу. Таким чином, можна визначити, що в пацієнтів віком 35-60 років є чіткі передумови щодо ідентифікації у них більш вираженого анізоцитозу, проте і інші досліджувані групи характеризуються високою ймовірністю щодо зміни розмірів еритроцитів.

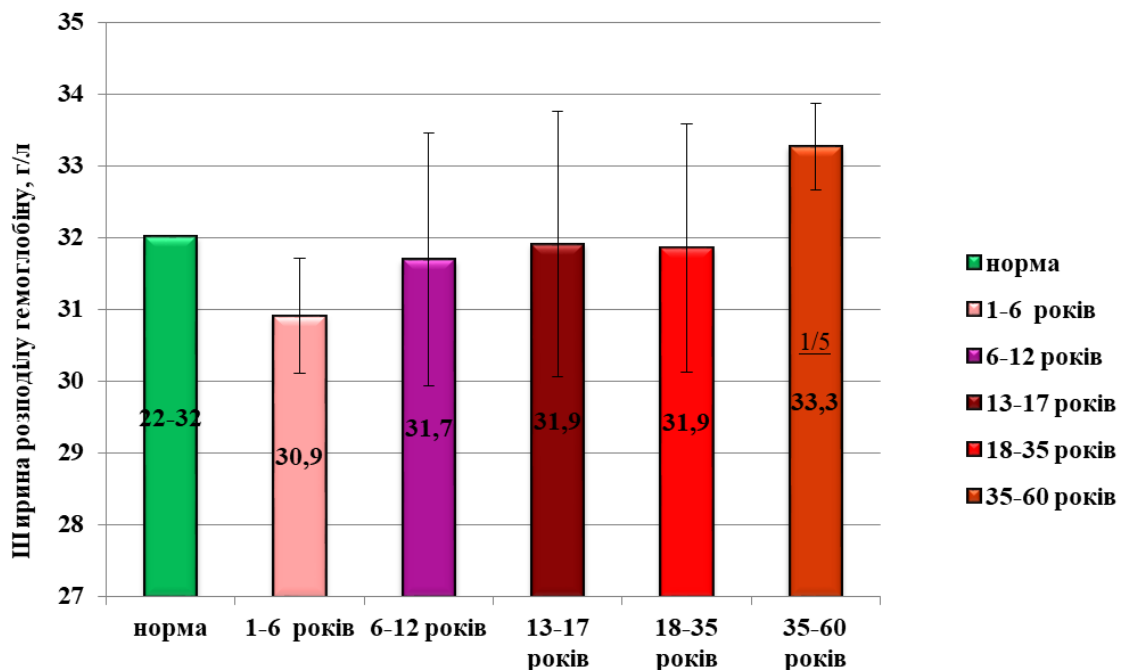


Рис. 3.8. Значення ширини розподілу гемоглобіну (HDW) у досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/5 - статистично достовірно вищі показники в осіб 35-60 років, порівняно з особами віком 1-6 років ( $p \leq 0,05$ ).

Аналіз кількісних показників крові в осіб різного віку з анемічними станами показав, що кількість лейкоцитів у досліджуваних груп знаходились в межах норми. Найвищі значення вмісту лейкоцитів в крові виявлено в осіб віком 1-6 років ( $9,6 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ ) та 18-35 років ( $7,2 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ ) (рис. 3.9.). В осіб віком 6-12 років, 13-17 та 35-60 років значення вмісту білих кров'яних тілець мали нижчі показники, проте не виходили за межі норми для відповідного віку. Статистично достовірно вищі значення вмісту лейкоцитів в крові відмічено в осіб 1-6 років ( $9,6 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p \leq 0,05$ ) із анемічним станом, порівняно із пацієнтами 6-12 років ( $5,2 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ ), 13-17 років ( $5,4 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), 18-35 років ( $7,2 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ ) та 35-60 років ( $4,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ ) (рис. 3.9.). В осіб віком 18-35 років теж виявлено статистично достовірно вищі значення кількості лейкоцитів в крові порівняно із досліджуваними 6-12 та 35-60 років ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.9.). Оскільки основна функція лейкоцитів полягає у захисті організму від збудників різного патогенезу, а їх підвищення про наявність інфекції в організмі, то за результатами наших досліджень анемічний стан не є інфекційним та не викликає змін в захистних системах крові.

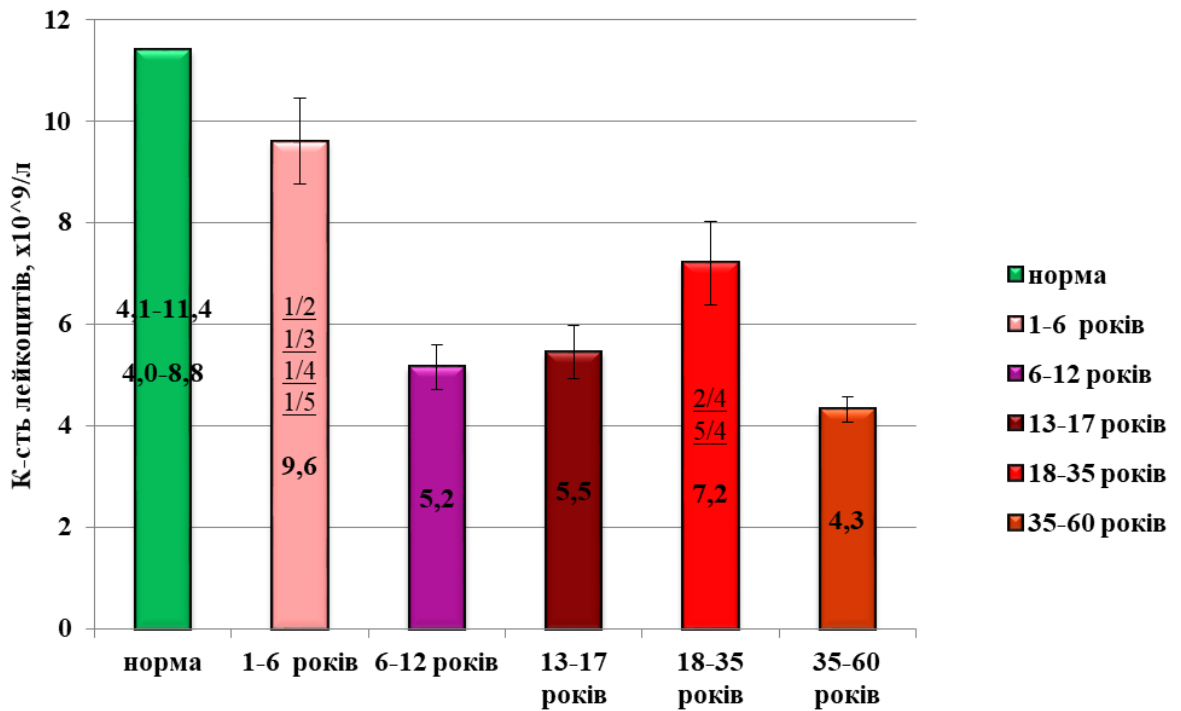


Рис. 3.9. Кількість лейкоцитів у крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/2, 1/3, 1/4, 1/5 – статистично достовірно вищі показники в осіб 1-6 років, порівняно з особами віком 6-12 років, 13-17 років, 18-35 років та 35-60 років ( $p \leq 0,05$ );

2/4, 5/4 - статистично достовірно вищі показники в осіб 18-35 років, порівняно з особами віком 6-12 років та 35-60 років ( $p \leq 0,05$ ).

Аналіз кількісних показників крові в осіб різного віку з анемічними станами показав, що кількість тромбоцитів у досліджуваних груп знаходились в межах норми. Найвищі значення вмісту тромбоцитів в крові виявлено в осіб віком 1-6 років ( $366 \pm 31,6 \times 10^9/\text{л}$ ) та 18-35 років ( $287 \pm 31,1 \times 10^9/\text{л}$ ) (рис. 3.10.). В осіб віком 6-12 років, 13-17 та 35-60 років значення вмісту тромбоцитів мали нижчі показники, проте не виходили за межі норми для відповідного віку. Статистично достовірно вищі значення вмісту тромбоцитів в крові відмічено в осіб 1-6 років ( $366 \pm 31,6 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p \leq 0,05$ )

із анемічним станом, порівняно із пацієнтами 6-12 років ( $270 \pm 27,2 \times 10^9/\text{л}$ ), 13-17 років ( $273 \pm 29,3 \times 10^9/\text{л}$ ) та 35-60 років ( $256 \pm 17,8 \times 10^9/\text{л}$ ) (рис. 3.10.).

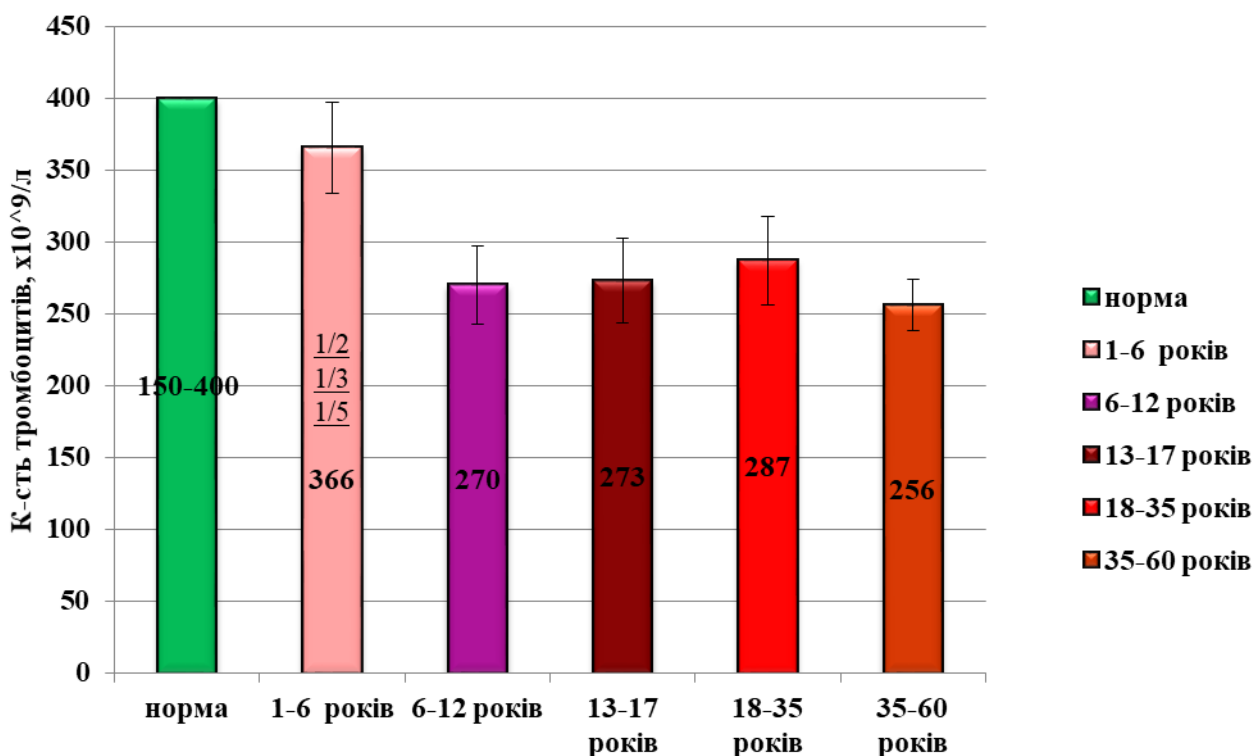


Рис. 3.10. Кількість тромбоцитів у крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/2, 1/3, 1/5 – статистично достовірно вищі показники в осіб 1-6 років, порівняно з особами віком 6-12 років, 13-17 років, та 35-60 років ( $p \leq 0,05$ );

Швидкість осідання еритроцитів є неспецифічний індикатор патологічного стану організму, збільшення значень якого спостерігається при запальних процесах в організмі і станах, що супроводжуються вираженою інтоксикацією. Найвищі значення ШОЕ виявлено в осіб віком 1-6 років ( $12 \pm 1,2$  мм/год) та 18-35 років ( $16 \pm 3,9$  мм/год) (рис. 3.10.). В осіб віком 6-12 років, 13-17 та 35-60 років значення ШОЕ знаходилися в межах норми відповідно до віку. Статистично достовірно вищі значення швидкості осідання еритроцитів відмічено в осіб 1-6 років ( $12 \pm 1,2$  мм/год,  $p \leq 0,05$ ) із анемічним станом, порівняно із пацієнтами 6-12 років ( $6,8 \pm 1,0$  мм/год), 13-17 років ( $8,1 \pm 1,4$  мм/год) (рис. 3.11.). В осіб віком 18-35 років теж виявлено



статистично достовірно вищі значення ШОЕ порівняно із досліджуваними 13-17 років ( $p \leq 0,05$ , рис. 3.10.). Оскільки швидкість осідання еритроцитів є неспецифічний індикатор патологічного стану організму, то можливо в осіб віком 1-6 років та 18-35 років окрім анемічного стану спостерігаються супутні інфекційні захворювання, які потребують детальної діагностики.

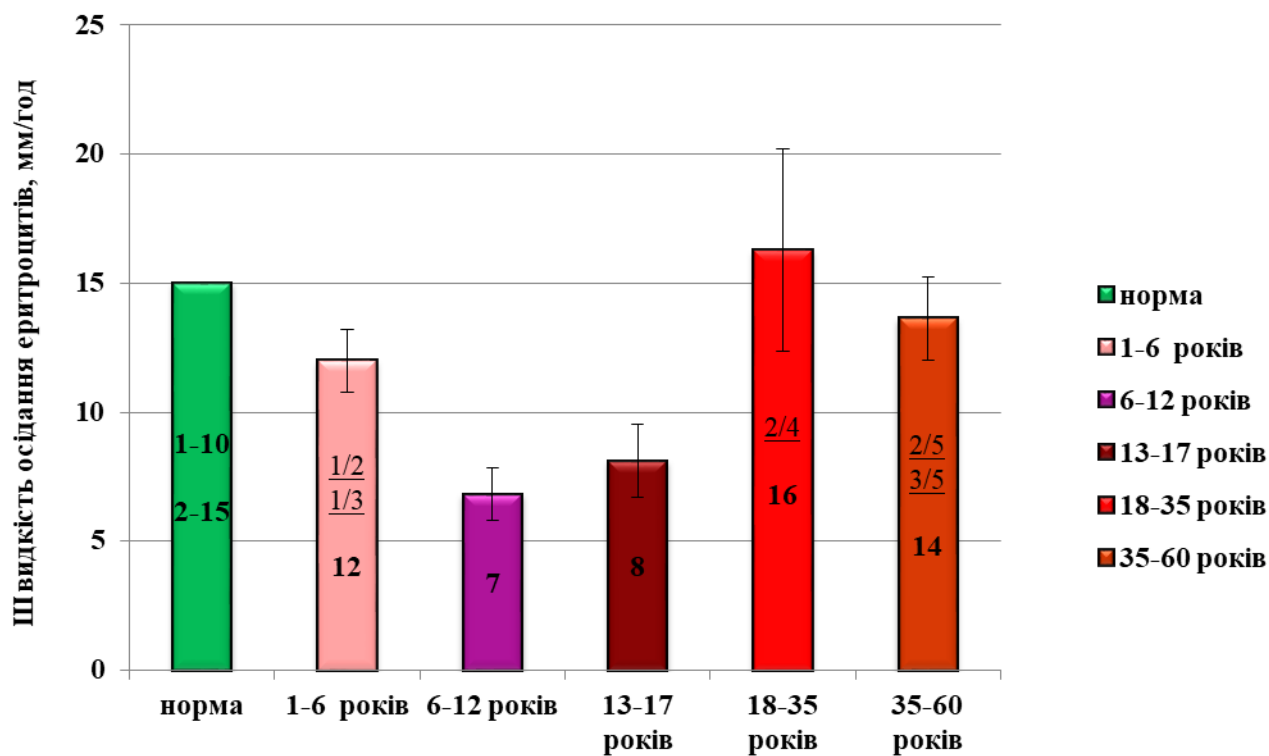


Рис. 3.11. Швидкість осідання еритроцитів крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/2, 1/3 – статистично достовірно вищі показники в осіб 1-6 років, порівняно з особами віком 6-12 років та 13-17 років ( $p \leq 0,05$ );

2/4 - статистично достовірно вищі показники в осіб 18-35 років, порівняно з особами віком 6-12 років ( $p \leq 0,05$ );

2/5, 3/5 - статистично достовірно вищі показники в осіб 35-60 років, порівняно з особами віком 6-12 років та 13-17 років ( $p \leq 0,05$ ).

Показник середньої концентрації клітинного гемоглобіну в еритроциті характеризувався значеннями поза межами норми у пацієнтів різного віку із

анемічними станами. В осіб 35-60 років відмічено найнижчі значення показника  $299 \pm 6,0$  г/дцл, що має критичні значення цього показника (рис. 3.12.). Найвищі значення середньої концентрації клітинного гемоглобіну в еритроцитах хоч і вони не відповідають показникам норми виявлено в осіб віком 18-35 років ( $317 \pm 6,4$  г/дцл). У пацієнтів 1-6 років значення досліджуваного показника становило  $317 \pm 8,0$  г/дцл, 6-12 років -  $308 \pm 8,1$  г/дцл, 13-17 років –  $307 \pm 7,5$  г/дцл (рис. 3.12.). Статистично достовірної різниці між значеннями показника в пацієнтів різних вікових груп не виявлено (рис. 3.12.). Низькі значення середньої концентрації клітинного гемоглобіну в еритроциті вказують на ознаки гіпохромної анемії, що за клінічними результатами характерна для пацієнтів усіх досліджуваних груп.

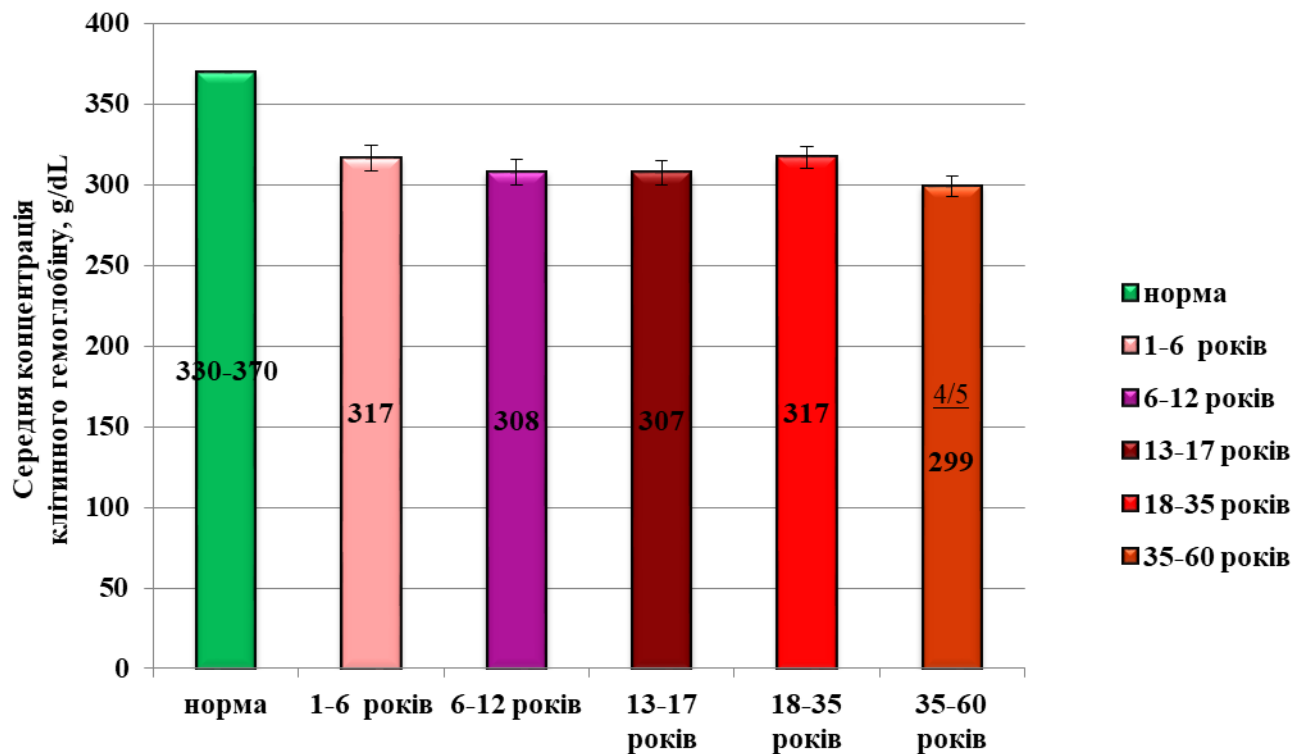


Рис. 3.12. Значення середньої концентрації клітинного гемоглобіну в еритроцитах досліджуваних різного віку з анемічним станом

Показники клітинного гемоглобіну в еритроциті характеризувалися значеннями поза межами норми у пацієнтів віком від 1 до 18 років, тоді як у

осіб яким поставлено анемічний стан віком від 18 до 60 років в межах нижньої межі норми. В осіб 1-6 років відмічено найнижчі значення показника  $22 \pm 1,3$  пкг, що має критичні значення цього показника (рис. 3.13.). Найвищі значення клітинного гемоглобіну виявлено в осіб віком 18-35 років ( $25 \pm 1,0$  пкг) (рис. 3.13.). Статистично достовірної різниці між значеннями показника в пацієнтів різних вікових груп не виявлено (рис. 3.13.). Низькі значення клітинного гемоглобіну вказують на ознаки гіпохромної анемії, що за клінічними результатами характерна для пацієнтів усіх досліджуваних груп.

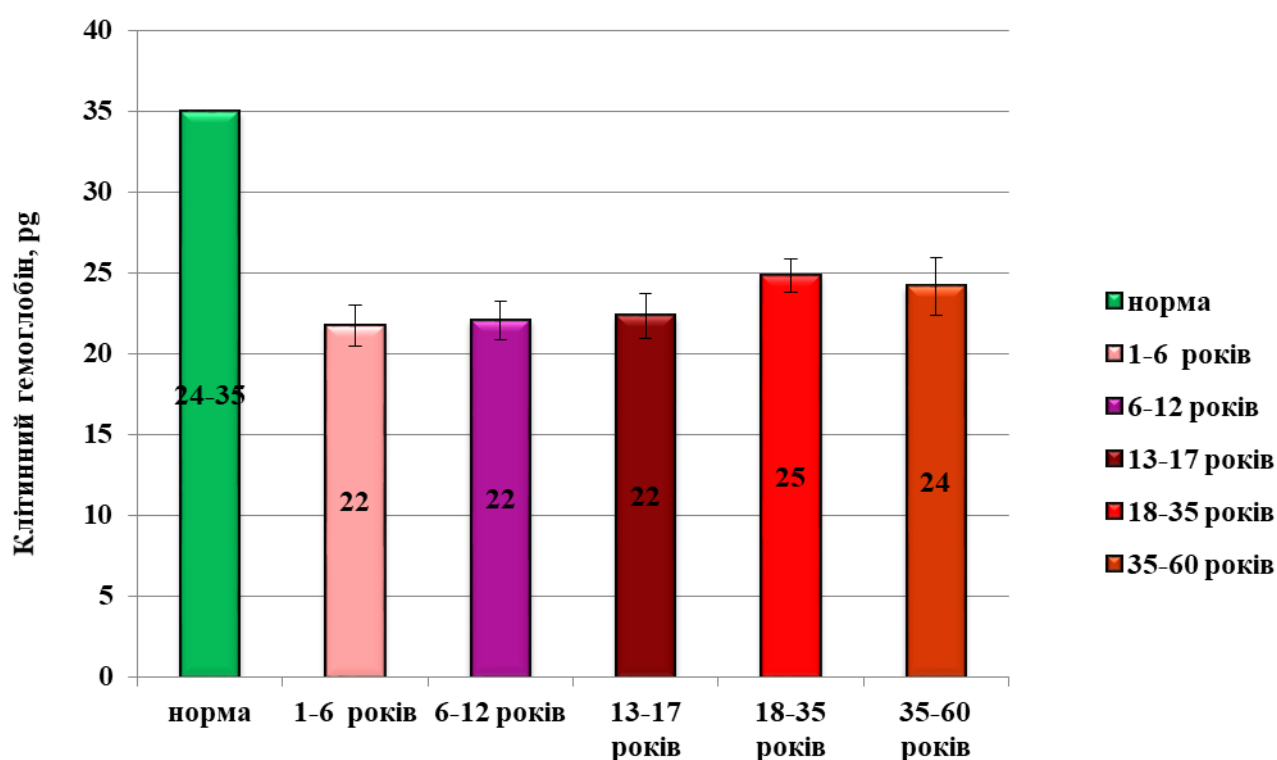


Рис. 3.13. Значення клітинного гемоглобіну в досліджуваних різного віку з анемічним станом

Вміст заліза в крові характеризувався значеннями поза межами норми у пацієнтів віком від 1 до 18 років, тоді як у осіб яким поставлено анемічний стан віком від 18 до 60 років в межах нижньої межі норми. В осіб 1-6 років відмічено найнижчі значення вмісту заліза, що становило  $7,1 \pm 1,5$  мкмоль/л та характеризувалися достовірно нижчими показниками порівняно із

пацієнтами віком 35-60 років ( $13 \pm 2,2$  мкмоль/л,  $p \leq 0,05$ ) (рис. 3.14.). Найвищі значення вмісту заліза в крові виявлено в осіб віком 18-35 років ( $14 \pm 2,8$  мкмоль/л) (рис. 3.14.). Статистично достовірно нижчі значення відмічено в пацієнтів 13-17 років ( $8 \pm 0,7$  мкмоль/л,  $p \leq 0,05$ ) порівняно із досліджуваними 18-35 років ( $13,7 \pm 2,8$  мкмоль/л) та 35-60 років ( $13 \pm 2,2$  мкмоль/л) (рис. 3.14.). Низькі значення вмісту заліза характеризується порушенням синтезу гемоглобіну та еритроцитів та ідентифікують стан пацієнта як залізодефіцитна анемія. За результатами наших досліджень даний діагноз може бути ідентифікованим у пацієнтів віком 1-6 та 13-17 років.

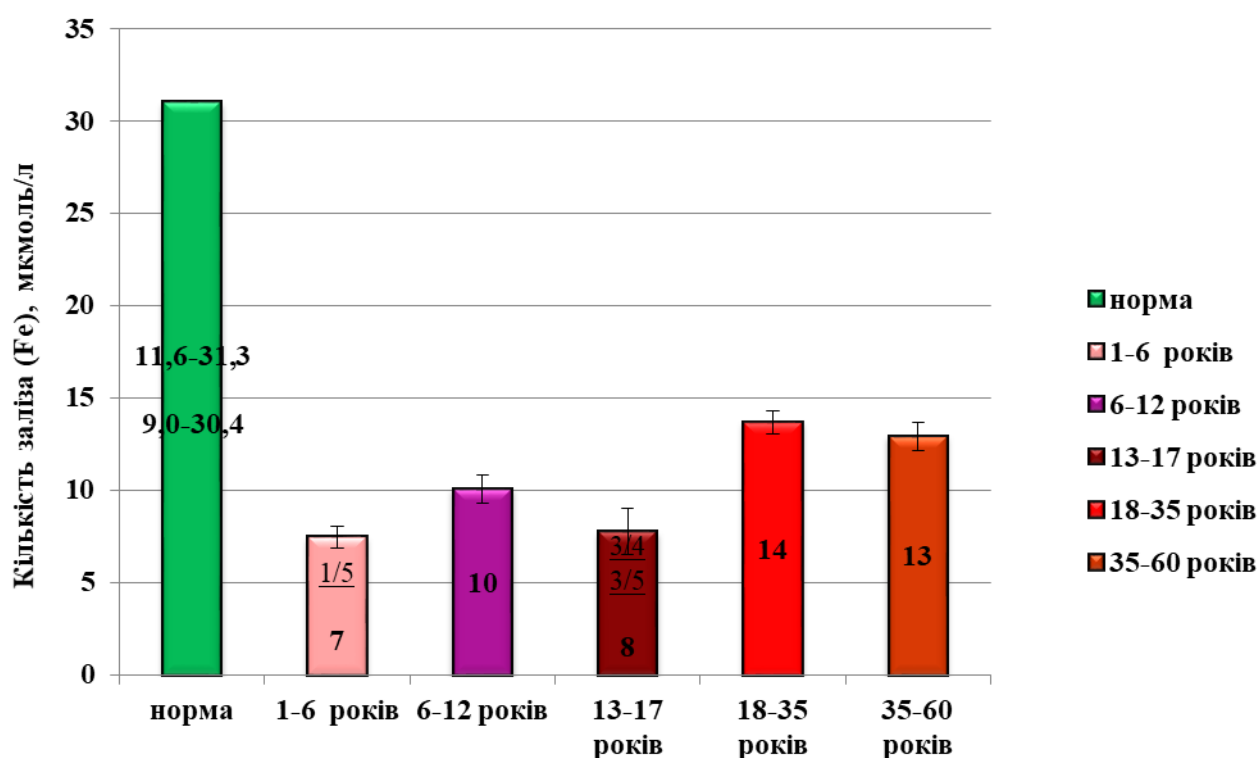


Рис. 3.14. Вміст заліза в крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/5 – статистично достовірно нижчі показники в осіб 1-6 років, порівняно з особами віком 35-60 років ( $p \leq 0,05$ );

3/4, 3/5 - статистично достовірно нижчі показники в осіб 13-17 років, порівняно з особами віком 18-25 років та 35-60 років ( $p \leq 0,05$ ).

Трансферин є глобулярним білком, який синтезується переважно в печінці у вигляді апотрансферину, в завдання якого входить транспорт заліза в організмі. Залізо, яке зв'язане з трансферрином, переноситься в клітини кісткового мозку для синтезу гемоглобіну, депонування феритину і гемосидерину (такий транспорт проходить з допомогою трансмембранних рецепторів, які знаходяться в молодих клітинах червоної крові). Аналіз кількості трансферину в крові осіб різного віку з анемічними станами показав, що його кількість у досліджуваних груп знаходились в межах норми. Найвищі значення трансферину в крові виявлено в осіб віком 1-6 років ( $4 \pm 0,6$  г/л) та 18-35 років ( $4 \pm 0,8$  г/л) (рис. 3.15.). В осіб віком 6-12 років, 13-17 та 35-60 років значення вмісту трансферину мали нижчі показники, проте не виходили за межі норми для відповідного віку. Статистично достовірно вищі значення вмісту трансферину в крові відмічено в осіб 1-6 років ( $4 \pm 0,6$  г/л,  $p \leq 0,05$ ) із анемічним станом, порівняно із пацієнтами 13-17 років ( $3 \pm 0,3$  г/л) та 35-60 років ( $3 \pm 0,2$  г/л) (рис. 3.15.).

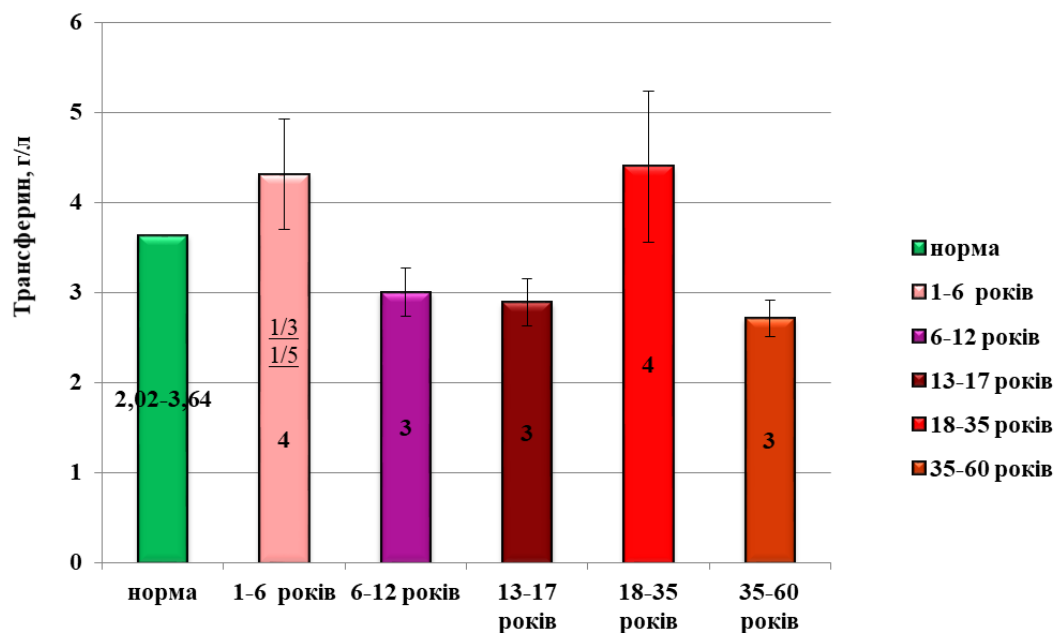


Рис. 3.15. Вміст трансферину в крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/3, 1/5 – статистично достовірно вищі показники в осіб 1-6 років, порівняно з особами віком 13-17 та 35-60 років ( $p \leq 0,05$ ).

Феритин є специфічним білком, який депонує вільне залізо в організмі. Аналіз кількості феритину в крові осіб різного віку з анемічними станами показав, що його кількість у досліджуваних груп знаходились в межах норми. Найвищі значення феритину в крові виявлено в осіб віком 35-60 років ( $62 \pm 24,5$  нг/мл), пацієнтів 1-6 років ( $30 \pm 8,2$  нг/мл) та 6-12 ( $30 \pm 17,6$  нг/мл) (рис. 3.16.). В осіб віком 13-17 та 35-60 років значення вмісту феритину мали нижчі показники, проте не виходили за межі норми для відповідного віку. Статистично достовірно вищі значення вмісту феритину в крові відмічено в осіб 1-6 років ( $30 \pm 8,2$  нг/мл,  $p \leq 0,05$ ) та 35-60 років ( $62 \pm 24,5$  нг/мл,  $p \leq 0,05$ ) із анемічним станом, порівняно із пацієнтами 13-17 років ( $12 \pm 2,4$  нг/мл) (рис. 3.16.).

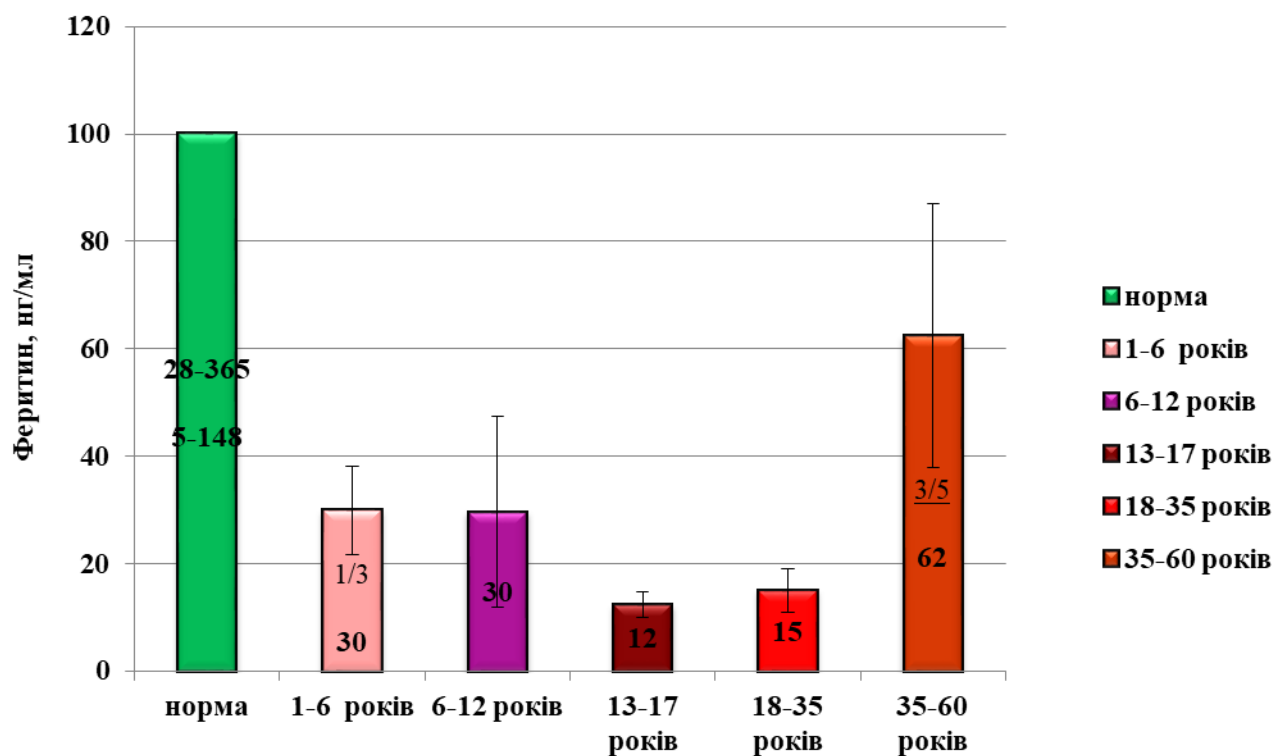


Рис. 3.16. Вміст феритину в крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/3 – статистично достовірно вищі показники в осіб 1-6 років, порівняно з особами віком 13-17 років ( $p \leq 0,05$ );

3/5 - статистично достовірно вищі показники в осіб 35-60 років, порівняно з особами віком 13-17 років ( $p \leq 0,05$ ).

Фолієва кислота є водорозчинним вітаміном групи В та надзвичайно важлива для диференціації еритроцитів. Цей вітамін відповідає за синтез нуклеїнових кислот, не утворюється в організмі людини, а потрапляє з їжею рослинного та тваринного походження, а також частково синтезується мікроорганізмами, які живуть в кишківнику. Аналіз вмісту фолієвої кислоти в крові досліджуваних осіб показав, що незалежно від віку досліджуваних та анемічного стану вміст даного вітаміну в організмі знаходиться в межах норми. Найвищі значення фолієвої кислоти в крові виявлено в осіб віком 1-6 років ( $17 \pm 1,8$  нг/мл) та 35-60 років ( $9 \pm 1,4$  нг/мл) (рис. 3.17.). В осіб віком 6-12 років, 13-17 та 18-35 років значення вмісту фолієвої кислоти мали нижчі показники, проте не виходили за межі норми для відповідного віку. Статистично достовірно вищі значення вмісту фолієвої кислоти в крові відмічено в осіб 1-6 років ( $17 \pm 1,8$  нг/мл,  $p \leq 0,05$ ) із анемічним станом, порівняно із пацієнтами інших вікових груп (рис. 3.17.). Також, достовірно вищі значення відмічено і в пацієнтів 35-60 років ( $9 \pm 1,4$  нг/мл,  $p \leq 0,05$ ), порівняно із особами віком 13-17 років ( $5 \pm 0,8$  нг/мл) (рис. 3.17.).

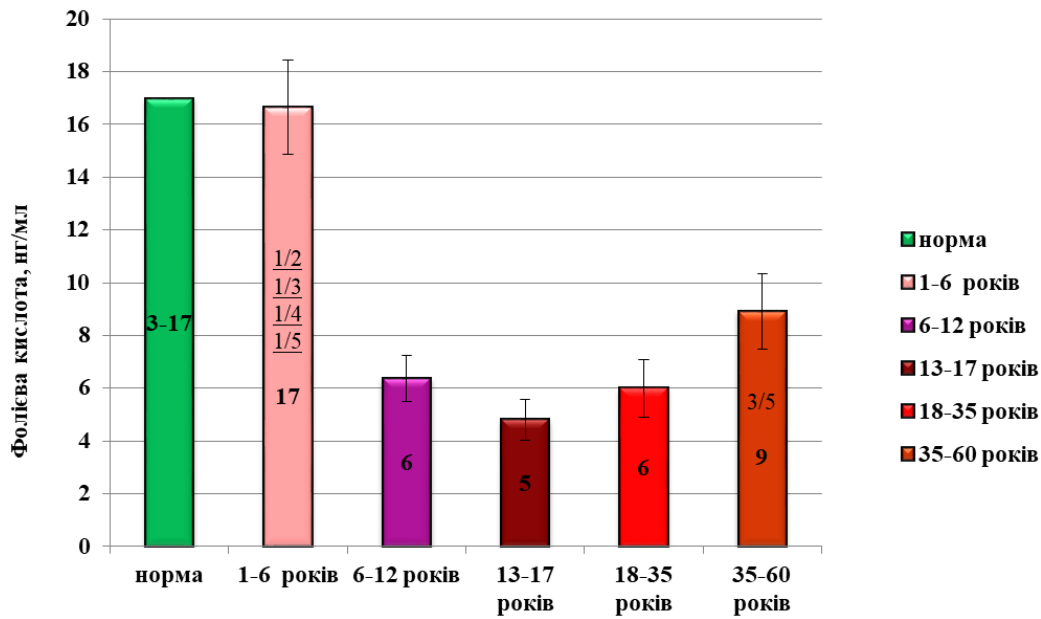


Рис. 3.17. Вміст фолієвої кислоти в крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

1/2, 1/3, 1/4, 1/5 – статистично достовірно вищі показники в осіб 1-6 років, порівняно з особами віком 6-12 років, 13-17 років, 18-35 років та 35-60 років ( $p \leq 0,05$ );

3/5 – статистично достовірно вищі показники в осіб 35-60 років, порівняно з особами віком 13-17 років ( $p \leq 0,05$ ).

Показники ціанкобаламінів характеризувалися значеннями в межах норми у пацієнтів різного віку із анемічним станом. В осіб 35-60 років відмічено найнижчі значення показника  $309 \pm 67,3$  пкг/мл (рис. 3.18.). Найвищі значення клітинного гемоглобіну виявлено в осіб віком 1-6 років ( $441 \pm 73,1$  пкг/мл) (рис. 3.18.). Статистично достовірної різниці між значеннями показника в пацієнтів різних вікових груп не виявлено.



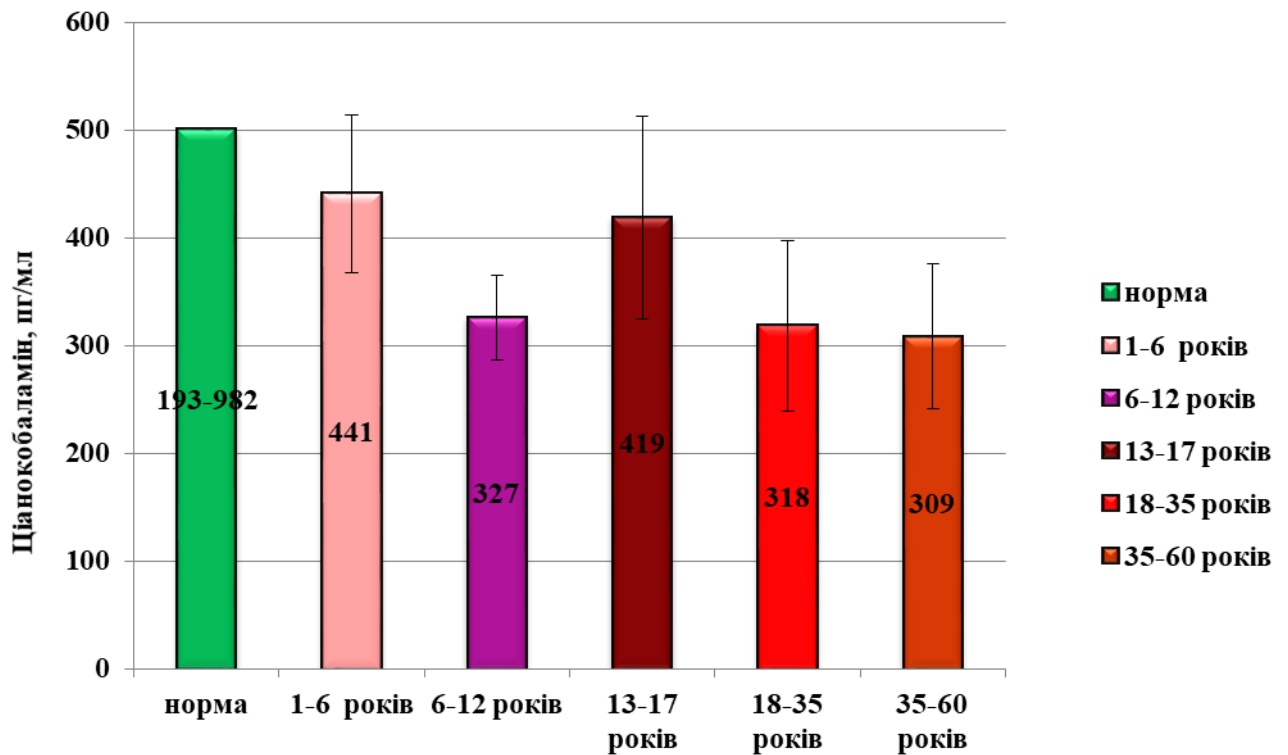


Рис. 3.18. Вміст ціанокобаламінів в крові досліджуваних різного віку з анемічним станом

Вміст трансферину, феритину, фолієвої кислоти та ціанокобалоаміну незалежно від віку та дефіциту заліза в організмі знаходився в межах норми. Найбільш реактивні зміни в клінічних та біохімічних показниках крові відмічено в осіб віком 1-6 та 35-60 років.

Залізо є незамінним мікроелементом, так як є необхідним для адекватної еритропоетичної функції, окислювального метаболізму та клітинних імунних реакцій. Підвищення потреби в залізі, обмежене потрапляння та втрати цього есенціального мікроелементу можуть призводити до дефіциту заліза та залізодефіцитної анемії, яка є глобальною проблемою охорони здоров'я. Досягнутий беззаперечний успіх в розумінні основних учасників та механізмів, які здійснюють регуляцію метаболізму та гомеостазу заліза. Збільшена поінформованість про етіологію і патологію станів, які пов'язані із порушенням обміну заліза, що зможе допомогти в

ранньому виявленні та виборі правильного лікувально-діагностичного алгоритму.

Під час встановлення «простого» діагнозу залізодефіцитної анемії лікар стикається зі значними складностями. З однієї сторони існує велика різноманітність методів для підтвердження діагнозу. З іншого боку, ці дослідження малодоступні в первинному медичному закладі, вимагають веннопункції, а отримані результати вимагають обережного клінічного інтерпретування.

Оскільки нами не виявлено змін в більшості біохімічних показників, то можна припустити, що знижений вміст заліза, а як наслідок анемічний стан може бути пов'язаний з порушеннями аліментарних норм харчування, які варто переглянути досліджуваним особам, а особливо пацієнтам віком 1-6 та 36-50 років.

## **ВИСНОВКИ**

1. Аналіз еритроцитарних показників в осіб віком від 1 до 60 років з анемічним станом виявив нижчі значення, відповідно до норми, гемоглобіну, гематокриту та середнього об'єму і середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах.

2. Вміст лейкоцитів та швидкість осідання еритроцитів характеризувалися вищими, порівняно із нормою, значеннями в осіб віком 1-6 років та 18-35 років з анемічними станами.

3. Аналіз біохімічних показників показав низький вміст заліза в крові осіб від 1 до 17 років.

4. Вміст трансферину, феритину, фолієвої кислоти та ціанокобалоаміну незалежно від віку та дефіциту заліза в організмі знаходився в межах норми.

5. Найбільш реактивні зміни в клінічних та біохімічних показниках крові відмічено в осіб віком 1-6 та 35-60 років.

## СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Басанець А. В., Андрущенко Т. А. Хвороби системи кровообігу при дії професійних факторів. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2010. № 2. Т. 22. С. 71–81.
2. Губенко І. Я. Медсестринський процес: Основи сестринської справи та клінічного медсестринства. К. : Здоров'я, 2001. 208 с
3. Казюкова Т.В., Самсигіна Г.А., Калашникова Г.В. та ін Нові можливості ферротерапії залізодефіцитної анемії. *Клінічна фармакологія і терапія*. 2000. № 2. С. 88–91.
4. Коноводова Е. Н., Кравченко Н. Ф., Карібджанов О. К., Мурашко Л. Є., Сопоева Ж. А. Коефіцієнт насичення трансферину залізом у вагітних. *Проблеми репродукції*. 2002. № 6. С. 45–47.
5. Майданник В. Г., Глебова Л. П. Сучасні можливості діагностики та лікування залізодефіцитних станів у дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2003. № 2. С. 27–32.
6. Марушко Ю. В. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі. *Здоров'я України*. 2008. № 10/1. С. 25–27.
7. Совгіра С. В. Вплив нітратів на здоров'я людини // І-й Всеукраїнський з'їзд екологів : міжнар. наук.-техн. конф., 4–7 жовтня 2006 р. : тези допов. – Вінниця, 2006. С. 269.
8. Сульженко М. Ю. Дослідження рівня забезпеченості міддю дівчаток-підлітків, хворих на залізодефіцитну анемію. *Современная педиатрия*. 2006. № 2. Т. 11. С. 85–87.
9. Сульженко М. Ю., Головченко Н. М. Профілактика залізодефіцитної анемії в дівчаток-підлітків із доклінічними стадіями дефіциту заліза. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 4(56). С. 108-110.
10. Baker R. D., Greer F. R. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age).

- Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 2010. Nov. Vol. 5. P. 126.
11. Bayraktar U. D., Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. P. 2720–2725.
  12. Beard J., Tobin B. Iron status and exercise. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 72. № 2. P. 594-597.
  13. Boscolo P., Carmignani M. Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environ Health Perspect.* 1988. Vol. 78. P. 101–106.
  14. Cabantchik Z. Y., Brener W., Zanninelli G. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005. 18. P. 277–87.
  15. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013. P. 1–8.
  16. Camaschella C. Refreshing update on iron-deficiency anemia. *J Midwif Womens Health.* 2016. 61(1). P. 126.
  17. Corce V., Renaud St., Cannie I. et al. Tumoral vectorization of new iron chelators for antiproliferative activity: biological properties of polyaminoquinolines. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society, 2013. Poster #230
  18. Custodis F., Baumhakel M., Schlimmer N. [et al.]. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E–deficient mice. *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 2377–2387.
  19. D’Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013. 48(1). P. 10–15.
  20. Flannery G., Gehrig-Mills R., Billah B. [et al.]. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta–blockers. *Amer. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101. P. 865–869.

21. Fuqua B., Darshan D., Frazer D. et al. Severe defects in iron metabolism in mice with double knockout of the multicopper ferroxidases hephaestin and ceruloplasmin. The abstract book of 5th Congress of the International Bioiron Society, 2013. Podium #24
22. Ganz T. Heparin – a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005. 18. P. 171–82.
23. Hunter H. N., Fulton D. B., Vogel H. J. The solution structure of human hepcidin, a antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J. Biol. Chem.* 2002. 277. P. 37597–603.
24. Killip S., Bennett J. M., Chambers M. D. Iron deficiency anemia. *Am.Fam.Physician.* 2007. Vol. 75. No. 5. P. 671–678.
25. Krause A., Neitz S., Magert H.J. et al. LEAP-1, a novel highly disulfidebonded human peptide, exhibit antimicrobial activity. *FEBS Lett.* 2000. 480 (2). P. 147–50.
26. Kutter D. Prevalence of mieloperoxidase deficiency: population studies using Bayer-Technicon automated hematology. *J. Mol.Med.* 1998. 79. P. 669-75.
27. Lukina E. A., Levina A. A., Mokeeva N. A. The diagnostic significance of serum ferritin indices in patients with malignant and reactive histiocytoses. *Br. J. Haematol.* 1993. № 83. P. 326–329.
28. Mage D. T., Latorre M. L., Jenik A. G., Donner E. M. An acute respiratory infection of a physiologically anemic infant is a more likely cause of SIDS than neurological prematurity. *Front Neurol.* 2016. № 7. P. 129.
29. Means R. T., Krantz S. B. Progress in understanding the pathogenesis of anemia of chronic disease. *Blood.* 1992. № 80. P. 1639–44.
30. Miller J. L. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013. Vol. 3. No. 7. P. 128-131.
31. Napier I., Ponka P., Richardson D. R. Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease. *Blood.* 2005. № 105. P. 1867–974.
32. Operator’s Guide ADVIA® 2120/2120i Hematology Systems, Siemens.

33. Park C. H., Valore E. V., Waring A. J. et al. Heparin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001. № 276. P. 7806–10.
34. Pasricha S. R., Drakesmith H., Black J. [et al.] Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood.* 2013. Vol. 121. No. 14. P. 2607–2617.
35. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B. et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* 2001. 276(4). P. 7811–9.
36. Porter J. B. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Sem. Hematol.* 2005. 42(2 Suppl. 1). P. 14–8.
37. Roetto A., Camaschella C. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary haemochromatosis. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005. № 18. P. 235–50.
38. Sikorska K., Romanowski T., Stalke P., Swieszewska E. I., Bielawski K. P. Association of Heparin mRNA Expression With Hepatocyte Iron Accumulation and Effects of Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis C Infection. *Hepat. Mon.* 2014. № 14(11). e21184. DOI: 10.5812/hepatmon.21184
39. Sussman H. H. Iron in cancer. *Pathobiology.* 1992. № 60. P. 2–9.
40. Waldvogel-Abramowski S., Waeber G., Gassner C. [et al.] Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother.* 2014. Vol. 41. No. 3. P. 213–221.
41. Wang M. Iron deficiency and other types of anemia in infants and children. *Am Fam Physician.* 2016. № 93(4). P. 270-278.
42. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database of anaemia /B. de Benoist, E. McLean, I. Egli, M. Cogswell. - 2008. 48 p.
43. Xu X., Pin S., Gathinji M. et al. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. № 1012. P. 299–305.