

# Сучасні підходи до лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії

Салах А.А. Абушанаб, О.В. Кучер

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

В огляді наведені сучасні методи лабораторної діагностики залізодефіцитної анемії (ЗДА). Коротко викладені уявлення про метаболізм заліза в організмі та патогенетичні механізми формування клінічних та лабораторних симптомів. Тлумачиться діагностичне значення лабораторних методів, що застосовують для діагностики ЗДА. Зроблено висновок про комплексний підхід у лабораторній діагностиці ЗДА.

**Ключові слова:** лабораторна діагностика, залізодефіцитна анемія.

За фізіологічних умов організм людини має адекватно функціонуючу систему підтримки нормального гомеостазу заліза, оскільки як дефіцит заліза (ДЗ), так і перенавантаження ним зумовлюють виникнення дисфункції клітин, а в подальшому – і організму в цілому. Наші знання про те, яким чином організм абсорбує харчове залізо і яким чином контролює зазначений процес, в останні роки значно розширилися. Виявлення ключових молекул, включаючи і регулюючий залізо пептид гепсидину (ГН), розширення знань, яким чином вони регулюються та взаємодіють, привели до створення цілісної інтегрованої моделі управління абсорбцією заліза відповідно до потреб у ньому організму. Дефіцит заліза в організмі людини є дуже поширеним елементом, на який страждає 1/5 частина людства (ВОЗ, 1991). Проявом залізодефіцитного стану може бути розвиток залізодефіцитної анемії (ЗДА) [2]. У структурі всіх анемії питома вага залізодефіцитної анемії становить до 80% [1, 6, 19]. Клінічні прояви ЗДА настільки різноманітні, що, незважаючи на тривалу історію вивчення, на сьогодні залишається актуальною проблема її діагностики [5, 15, 16, 18]. Практика свідчить, що лікарі практичної охорони здоров'я не знайомі з основними методами лабораторної діагностики ЗДА, невміло їх використовують, а одержані результати неадекватно інтерпретують. Таке незнання супроводжується призначенням додаткових досліджень, що часто є дорогими, втратою дорогоцінного часу на діагностичний пошук, що віддаляє у часі призначення патогенетично обґрунтованого лікування.

**Мета роботи** – узагальнити і систематизувати сучасні дані щодо основних методів лабораторної діагностики ЗДА, їхнє застосування, продемонструвати практичне значення.

Для проведення будь-якого діагностичного пошуку лікар повинен чітко уявляти причини, патогенетичні механізми розвитку і клінічні прояви (як класичні, так і не типові) того або іншого захворювання. Усе це повною мірою може бути інтерпольоване на ДЗ. Тому коротко нагадаємо основні моменти метаболізму заліза в організмі. В організмі дорослої людини міститься 4–6 г заліза (50 мг/кг маси тіла у чоловіків і 35 мг/кг – у жінок). У доношених новонароджених вміст заліза становить 70–75 мг/кг маси тіла [2, 3]. Надходження екзогенного заліза в організм здійснюється за допомогою його засвоєння з харчових продуктів. Фізіологічна потреба у залізі складається з компенсації його втрат з калом, сечею, потом, а також витрат на синтез гемоглобіну, забезпечення діяльності ензимів, утворення запасів у вигляді

депо. Усе залізо, що міститься в організмі, умовно можна розділити на функціональне (залізо, що входить до складу еритрокаріоцитів кісткового мозку і циркулюючих еритроцитів, ферментів і міоглобіну), транспортне (зв'язане з трансферином), депоноване (зв'язане з феритином і гемосидерином) і залізо, що утворює лабільний пул [1, 6, 20]. Добра потреба дорослої людини у залізі становить 1,0–1,5 мг [2]. Слід зауважити, що з їжею всмоктується близько 10% заліза [1, 3]. Якщо запаси заліза в організмі людини достатні, таке залізо втрачається зі злущеним епітелієм слизової оболонки кишечника, а коли наявний ДЗ, то більша його частина, не затримуючись у слизовій оболонці, надходить у кровотік, де з'єднується з білком-переносником трансферином (Тф) [2, 19, 20]. У слизовій оболонці кишечника є транспортна система, що регулює всмоктування заліза залежно від потреби організму. Ця система діє у дванадцятипалій кишці і верхньому відділі порожньої кишки. При ДЗ всмоктування відбувається вздовж усього кишечника. У клітинах слизової оболонки кишечника наявні механізми пулів заліза швидкого і повільного обміну. Механізми проникнення зв'язаного заліза в клітини, його перенесення до апоферитину і вивільнення з клітини у транспортну систему крові встановлені не до кінця. При ДЗ збільшується вміст Тф і трансферинових рецепторів на поверхні еритроцитів, що супроводжується підвищенням абсорбції і транспортної здатності у клітинах слизової оболонки кишечника. Якщо досягнуто баланс заліза, то частина його зберігається у клітинах у формі внутрішньоклітинного феритину. Апоферитин є зберігальним білком для заліза. Ця ланка у ланцюгу метаболізму заліза є пулом заліза повільного обміну в еритроцитах. Якщо у ньому немає необхідності, то через декілька днів внутрішньоклітинний феритин елімінується під час фізіологічного злущення епітеліальних клітин. Після того як залізо надійшло з просвіту кишечника у циркулюючу кров, воно з'єднується з Тф плазми крові.

Тф – транспортний білок з молекулярною масою близько 88000 Д, належить до групи  $\beta$ -глобулінів. Синтез Тф відбувається в основному у печінці та у невеликих кількостях – у лімфоїдній тканині, грудній залозі, яечках та яєчниках. Кожна молекула Тф може зв'язати 2 атоми тривалентного заліза. У нормі Тф насичений залізом не повністю, а

Таблиця 1

Співвідношення між Тф і ЗЗЗС

Співвідношення	Нормальні значення
$T (\text{мкмоль/л}) \times 2 = \text{ЗЗЗС} (\text{мкмоль/л})$	Тф 015 – 23-45 мкмоль/л ЗЗЗС – 46-90 мкмоль/л
$\frac{T (\text{мг/л}) \times (2 \times 56000)}{88000} = \text{ЗЗЗС} (\text{мкг/л})$	Тф – 200-400 мг/дл ЗЗЗС – 260-500 мкг/л
$T (\text{мг/л}) \times 1,25 = \text{ЗЗЗС} (\text{мкг/л})$	Тф – 200-400 мг/дл ЗЗЗС – 260-500 мкг/л

**Примітка:** Дані співвідношення виведені на підставі наступних даних: 1 молекула Тф зв'язує два атоми заліза; атомна маса заліза – 56 Д; молекулярна маса Тф – 88 000 Д.

приблизно на 30%. Насичення Тф – це співвідношення концентрації заліза сироватки та концентрації Тф сироватки (коефіцієнт корекції 1,41) і визначається за формулою:

$$КНТЗ(\%) = \frac{ЗС(мкг/дл)}{Т(мг/дл) \times 1,41} \times 100$$

де КНТЗ – коефіцієнт насичення Тф залізом;

ЗС – вміст заліза у сироватці крові;

Т – вміст Тф у сироватці крові.

Тф переносить залізо до еритроцитів кісткового мозку і у тканинні депо, здійснює його зворотний транспорт з макрофагів і тканинних депо у місця синтезу залізовмісних сполук [2, 3]. Комплекс залізо–трансферин зв'язується зі специфічними для Тф рецепторами на клітинах органів-мішеней. Ділянка молекули, що зв'язує метал, не є специфічною для заліза. Тф може зв'язувати також кобальт, магній, мідь, цинк і хром, проте спорідненість до цих металів нижча, ніж до заліза. Роль Тф полягає також у зв'язуванні заліза, що надійшло у надлишку, оскільки поза зв'язком з білком воно токсичне для організму. Багато клітин організму потребують Тф для росту. В імунній системі присутність Тф є обов'язковою умовою для мітогенної проліферації Т-лімфоцитів. Тф належить до білків гострої фази, що відображають імунологічну реактивність організму. Час напіврозпаду комплексу – залізо–трансферин становить від 70 до 140 хв.

Депонування заліза здійснюється білками феритином і гемосидерином [1, 19]. Феритин виявляється майже у всіх тканинах, особливо висока тканинна концентрація і синтетична ак-

тивність у печінці, селезінці і кістковому мозку. Феритин має молекулярну масу 440 000 Д. Білок у вільному від заліза вигляді називається апоферитином. Феритин складається з білкової оболонки, яка оточує ядро тривалентного заліза у вигляді комплексів оксиду і фосфату заліза. Кожна молекула апоферитину може абсорбувати до 5000 атомів заліза, проте більшість молекул феритину містять від 1000 до 3000 атомів заліза. Функція феритину зводиться в основному до створення запасу заліза і швидкої мобілізації останнього залежно від потреби. У здорових людей концентрація феритину у сироватці крові прямо корелює з кількістю депонованого заліза в організмі. Порівняльні дослідження встановили, що при ДЗ, який не супроводжується соматичними захворюваннями, як і при первинному або вторинному перевантаженні залізом, показники феритину у сироватці крові дають достатньо повне уявлення про кількість заліза в організмі. Виходячи з цього, в клінічній діагностиці показник рівня феритину рекомендують використовувати як параметр, що дозволяє оцінювати пул депонованого заліза.

Гемосидерин – білок, похідний від феритину, з більш високою концентрацією заліза. В організмі він присутній в основному при надлишковому відкладенні заліза. Імунологічними дослідженнями підтверджено, що гемосидерин ідентичний феритину, але має більш високий вміст заліза. Він виявляється у макрофагах кісткового мозку, селезінки, клітинах Купфера печінки. Гемосидерин містить тривалентне залізо у формі гідроксиду (29–35% по масі). Гемосидерин легко розрізняється мікроскопічно, а також ідентифікується за допомогою гістохімічної реакції з жовтою кров'яною сіллю і соляною кислотою.

Таблиця 2

Структура фонду заліза в організмі, основні залізовмісні субстрати та їхні фізіологічні функції

Субстрат	Вміст в організмі, %	Основна фізіологічна функція
Функціональне залізо	~ 73,99	п.п. 1.1-1.7
Гемоглобін	~ 70,59	Транспорт кисню з кров'ю
Міоглобін	~ 3,2	Транспорт кисню у м'язах
Цитохроми	~ 0,1	Забезпечення тканинного дихання
Пероксидаза	~ 3,2	Окиснення речовини за допомогою перекису водню
Каталаза	~ 0,1	Редукція перекису водню
Ксантинооксидаза	~ 0,1	Утворення сечової кислоти
Ацетил-КоА-дегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, НАД-Н-дегідрогеназа і т.д.	~ 0,1	Забезпечення окиснювально-відновних реакцій
Транспортне залізо	~ 0,1	Залізо у складі білків-носіїв
Трансферин		Транспортування заліза
Депоноване залізо	~ 26	Залізовмісні субстрати
Гемосидерин		Білок депо заліза, питома вага заліза у якому становить 1/3 маси
Феритин		Білок депо заліза, лабільна форма, питома вага заліза в якому становить 1/5 маси
Лабільний пул заліза	~ 0,01	Залізо міжклітинних проміжків і фіксоване на поверхні клітин

Таблиця 3

Нижні межі нормальних значень рівня гемоглобіну залежно від віку

Вік, стать	Нормальні значення Нв, г/л	Нижня межа нормальних значень Нв, г/л
Діти від 3 міс до 5–6 років	110–133	110
Діти 5–12 років, Дівчата-підлітки	120–135	120
Дорослі жінки репродуктивного віку	120–164	120
Хлопці-підлітки	130–148	120
Дорослі чоловіки репродуктивного віку	130–172	130

## Основні методи лабораторної діагностики ЗДА

Загальний розгорнутий аналіз крові з вивченням морфології та індексів еритроцитів
Гемоглобінометрія.
Еритроцитометрія.
Гематокритне число.
Індекси еритроцитів.
Колірний показник.
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH).
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC).
Середній об'єм еритроцитів (MCV).
Середній діаметр еритроцитів.
Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW).
Ретикулоцити і ретикулоцитарна формула.
Оцінка ефективності еритропоезу.
Вивчення показників метаболізму заліза
Залізо сироватки крові.
Загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові.
Латентна залізов'язувальна здатність сироватки крові.
Коефіцієнт насичення залізом Тф.
Рівень Тф у сироватці.
Рівень розчинних ТфР
Рівень Фн у сироватці.
Рівень гепсидину.
Десфераловий тест.
Дослідження харкотиння і промивних вод бронхів на гемосидерин.
Радіологічні методи вивчення всмоктування і кінетики заліза.
Аналіз сечі на гемосидерин і гемоглобін.
Методи спектрального аналізу вмісту заліза та інших елементів у біологічних рідинах.
Рентген-флюоресцентний аналіз.
Атомно-абсорбційна спектроскопія.
Нейтронно-активаційний аналіз.
Стернальна пункція з дослідженням мієлограми і забарвленням кісткового мозку на залізо
Метод Peris з берлінською блакиттю.
Метод з турбуленим синім.
Реакції з утворенням сульфідів заліза.
Забарвлення у поєднанні з ШИК-реакцією.
Визначення вмісту протопорфіринів у еритроцитах

За допомогою лабораторних методів дослідження можливо кількісно оцінити: вміст заліза у сироватці (визначення заліза сироватки); здатність сироватки транспортувати залізо (визначення Тф у сироватці і відсоток насичення Тф залізом, визначення загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС); депонування і мобілізацію заліза з депо (визначення феритину сироватки); стан еритропоезу (підрахунок еритроцитів у периферійній крові; визначення концентрації гемоглобіну; вміст гемоглобіну в одному еритроциті (MHC), середнього об'єму еритроцитів (MCV); дослідження пунктату кісткового мозку, цитохімічне визначення заліза в еритроцитах і еритроцитах).

При дослідженні заліза сироватки крові слід враховувати, що рівень його залежить від впливу індивідуальних циркадних ритмів. Найбільш високий рівень заліза відзначають вранці, до ночі він поступово знижується. Зниження або збільшення концентрації заліза у сироватці крові здорової

людини протягом доби може сягати 30%, залишаючись у межах нормальних значень. Тому під час контролю рівня заліза проби крові необхідно брати в один і той самий час доби. Кров потрібно брати до вживання препаратів заліза або через 4–5 днів після їхньої відміни. При проведенні дослідження необхідно виключити потрапляння заліза ззовні у реакційну суміш. У якості проби для дослідження беруть сироватку крові або гепаринізовану плазму. Концентрація заліза у пробі знижується при використанні у якості антикоагулянту цитрату або оксалату натрію, а ЕДТА-плазма взагалі не придатна для дослідження. Проба для дослідження параметрів заліза не повинна мати слідів гемолізу. При зберіганні плазми в холодильнику при температурі 4°C концентрація заліза у пробі практично не змінюється протягом декількох тижнів.

У клініко-діагностичних лабораторіях основним методом визначення заліза є колориметричний. Референтним

методом для вимірювання вмісту заліза в біологічних об'єктах є атомно-абсорбційна спектроскопія.

Кількісне визначення Тф у сироватці крові можна проводити методами радіальної імунодифузії, лазерної нефелометрії з визначенням розсіювання при малих кутах відхилення; нефелометрії з використанням фотометрів. Приблизну концентрацію Тф можливо визначити за допомогою ЗЗЗС.

У клінічній лабораторній діагностиці простіше визначити ЗЗЗС, тому даний тест часто підміняє визначення Тф. Співвідношення між трансферином і ЗЗЗС представлено в табл. 1.

Наявні і аргументовані докази проти використання у практиці методу визначення ЗЗЗС для дослідження Тф, оскільки він зв'язується з преальбуміном, альбуміном,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -глобулінами сироватки крові. Тому зв'язувальна здатність, що вимірюється, на 15–20% більша, ніж справжня зв'язувальна здатність Тф. Визначення ЗЗЗС вимагає значно більше крові, ніж при імунологічному визначенні Тф. Це може мати істотне значення у педіатричній практиці, важких хворих на гемодіалізі.

Тф є основним транспортним білком  $\beta$ -глобулінової фракції і може бути представленим в плазмі крові чотирма типами, які суттєво відрізняються за здатністю зв'язуватися із рецепторами: апотрансферин – Тф, який звільнився від заліза; власне Тф – містить 2 атоми заліза; С-термінальний Тф та N-термінальний Тф, які можуть зв'язувати по 1 атому заліза. Зазвичай Тф лише на 1/3 насичений залізом, він здійснює перенос заліза від донорського сайту до сайтів, які мають метаболічну потребу в залізі. Іншою важливою властивістю Тф є здатність до хелатування заліза, що захищає клітини від токсичної дії активних форм кисню (перекисних, супероксидних і гідроксильних радикалів), а при інфекційних процесах не дає мікроорганізмам можливості використовувати залізо для своїх потреб. Синтез Тф здійснюється в гепатоцитах відповідно до потреб організму в залізі: при його недостатності підвищується транскрипція трансферинової матричної РНК, і навпаки, при його нормальній концентрації синтез Тф зменшується. Переважну кількість заліза Тф отримує від гемоглобіну в процесі його катаболізму у макрофагах. Тф є постачальником заліза для всіх соматичних клітин, але залізо у ньому знаходиться у доволі стійкому сполученні, що необхідний специфічний механізм для його вивільнення.

Тф доставляє залізо до органів і тканин за допомогою трансферинових рецепторів (ТфР). ТфР є інтегральним мембранним білком, який здійснює медіаторну передачу заліза із Тф, який знаходиться в плазмі крові, всередину клітини. Процес відбувається шляхом зв'язування Тф і ТфР з наступним включенням комплексу Тф–ТфР до ендоплазматичної везикули шляхом рецептор-опосередкованого ендцитозу. Після експонування ендосом у кислому середовищі (рН менше 6,0), залізо вивільнюється із Тф і проникає в здатний до хелатції внутрішньоклітинний пул. Там воно може або інкорпоруватися до білків, які є депо заліза, або може бути використано для подальшого клітинного метаболізму. Експресія ТфР відбувається на всіх видах клітин, за винятком високодиференційованих, і залежить від внутрішньоклітинної концентрації заліза. Швидкість і інтенсивність експресії ТфР регулюється через рівень матричної РНК ТфР шляхом взаємодії залізорегульовального протеїну (IRP) і відповідальних за залізо елементів (IRE) за принципом зворотного зв'язку. При низькому вмісті внутрішньоклітинного заліза відбувається зв'язування IRP із IRE, що сприяє підвищенню експресії ТфР, завдячуючи чому залізо активно інтегрується до клітини. Навпаки, якщо заліза в клітині достатньо, зв'язування IRP із IRE не відбувається, що супроводжується зниженням експресії ТфР.

Таблиця 5

Нормальні значення вмісту гемоглобіну і кількості еритроцитів у здорових новонароджених (А.Ф. Тур, Н.П. Шабалов, 1970)

Вік	Еритроцити, $10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л
1 год	5,23-6,65	185-231
1 день	6,41-6,77	192-232
2 дні	5,39-6,71	185-223
3 дні	5,24-6,60	186-230
4 дні	5,12-6,48	184-224
5 днів	5,11-6,37	175-213
6 днів	5,03-6,27	178-212
7 днів	5,06-6,22	175-219
8 днів	4,99-6,19	174-216
9-15 днів	4,81-6,01	168-208

Таблиця 6

Нормальні значення вмісту гемоглобіну і кількості еритроцитів у здорових дітей першого року життя (А.Ф. Тур, Н.П. Шабалов, 1970)

Вік	Еритроцити, $10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л
1 міс	4,1-5,3	124-166
2 міс	3,6-4,8	110-148
3 міс	3,8-4,6	111-135
4 міс	4,0-4,8	112-132
5 міс	3,7-4,5	112-132
6 міс	3,8-4,6	115-135
7 міс	3,8-4,6	111-129
8 міс	3,8-4,6	110-130
9 міс	3,8-4,6	110-130
10 міс	3,8-4,6	110-130
11 міс	3,9-4,7	110-130
12 міс	3,9-4,7	109-131

Таблиця 7

Нормальні значення вмісту гемоглобіну і кількості еритроцитів у здорових дітей 2–15 років (А.Ф. Тур, Н.П. Шабалов, 1970)

Вік	Еритроцити, $10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л
2 роки	4,0-4,4	110-132
3 роки	4,0-4,4	111-133
4 роки	4,0-4,4	112-134
5 років	4,0-4,4	114-134
6 років	4,1-4,5	113-135
7 років	4,0-4,4	115-135
8 років	4,2-4,6	116-138
9 років	4,1-4,5	115-137
10 років	4,2-4,6	118-138
11 років	4,2-4,6	114-140
12 років	4,2-4,6	118-142
13 років	4,2-4,6	117-143
14 років	4,2-4,6	121-145
15 років	4,4-4,8	120-144

Критерії лабораторної діагностики ЗДА

Лабораторний показник	Норма	Зміни при ЗДА
Морфологічні зміни еритроцитів	Нормоцити – 68%, мікроцити – 15,2%, макроцити – 16,8%	Мікроцитоз поєднаний з анізоцитозом, пойкілоцитозом, наявні анулоцити і плантоцити
Колірний показник	0,86-1,05	Гіпохромія, показник менше 0,86
Вміст гемоглобіну	Жінки – не менше 120 г/л, чоловіки – не менше 130 г/л	Зменшений
MCH	27-31 пг	Менше 27 пг
MCHC	33-37%	Менше 33%
MCV	80-100 фл	Знижений
RDW	11,5-14,5%	Збільшений
Середній діаметр еритроцитів	7,55±0,099 мкм	Зменшений
Кількість ретикулоцитів	2 – 10:1000	Не змінена
Коефіцієнт ефективного еритропоезу	0,06 – 0,08×10 <sup>12</sup> л/доба	Не змінений або зменшений
Залізо сироватки	Жінки – 12-25 мкмоль/л, чоловіки – 13-30 мкмоль/л	Знижене
Загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові	30-85 мкмоль/л	Підвищена
Латентна залізов'язувальна здатність сироватки крові	Менше 47 мкмоль/л	Понад 47 мкмоль/л
Насичення Тф залізом	16-15%	Зменшене
Десфераловий тест	0,8-1,2 мг	Зменшення
Вміст протопорфіринів в еритроцитах	18-89 мкмоль/л	Збільшений
Забарвлення на залізо	У кістковому мозку присутні сидеробласти	Зникнення сидеробластів у пунктаті
Рівень Фн	Чоловіки 15-150 мкг/л, жінки 12-150 мкг/л	Зниження понад 12 мкг/л
Рівень розчинних ТфР	0,3-6,9 мг/л	Підвищення понад 7 мг/л
Рівень гепсидину	60-80 пг/мл	Зниження понад 60 пг/мл

Тим самим призупиняється процес зв'язування Тф із ТфР, внаслідок чого залізо не потрапляє всередину клітини.

Окрім концентрації заліза в клітині, рівень експресії ТфР залежить від інтенсивності проліферації клітин. Найбільшу кількість ТфР виявляють в клітинах, що активно ростуть і швидко діляться, тобто мають підвищену потребу в залізі. Це стосується як нормальних, так і злоякісних клітин. Подібно іншим мембранним білкам, ТфР виявляють в сироватці крові як усічений фрагмент трансмембранного розчинного рецептора (рТфР). Визначення рТфР належить до числа показників, що рекомендовані для верифікації дефіциту заліза Групою по боротьбі з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004). Його підвищення понад 7 мг/л є критерієм, поряд з іншими, що свідчить про дефіцит заліза і є інформативним навіть на ранніх стадіях. Нормальними значеннями рТфР рекомендують вважати 2,4±0,67 мг/л.

Рівень феритину (Фн) сироватки на сьогодні вважають загально визначним маркером забезпеченості залізом: він прямо пропорційний накопиченню заліза в макрофагах і гепатоцитах, за умови відсутності інфекції і запальних процесів. Зменшення вмісту Фн менше 12 мкг/л має високу специфічність для залізодефіцитних станів. Однак чутливість методу різко знижується при значеннях Фн понад 300 мкг/л, оскільки даний білок є гострофазовим і може відображувати ступінь активності системи мононуклеарних фагоцитів. Фн є водорозчинним білком, який служить основним депо заліза. Будь-яка кількість заліза, що не підлягає негайній утилізації, може депонуватися в молекулах Фн або його агрегованій формі – гемосидерині у вигляді фосфатгідроокису заліза. Фн має непересічне значення для підтримання заліза у розчинній нетоксичній і біологічно доцільній формі, виконуючи відповідальну роль буфера по відношенню до змін портеб тканин у залізі. При запаленні (цитолізі клітин печінки, неоп-

лазіях, нирковій недостатності тощо) високі значення Фн можуть маскувати явний дефіцит заліза, тому при підозрі на дефіцит заліза рекомендують повторне дослідження показника Фн після вціхання запального процесу.

При визначенні Фн у сироватці крові радіоімунологічним або імуноферментним методами в однієї людини можуть бути одержані результати, що відрізняються. Це пояснюється фізико-хімічними і імунологічними відмінностями ізоферитинів і типу антигенів чи антитіл, що використовують як реагенти. Уважають, що до тих пір, поки не буде знайдено міжнародний стандарт Фн, результати визначення повинні супроводжуватися повідомленнями про виробника набору і нормальних значеннях, що отримані при застосуванні даного набору. Визначення нормальних значень для Фн було завжди проблемою, оскільки параметри напруж залежать від статі і віку. Тому вважають, що визначення заліза, Тф і Фн слід проводити в одній порції сироватки.

Фізіологічні втрати заліза у дітей становлять 0,1–0,3 мг/добу, підлітків – 0,5–1,0 мг/добу, дорослих 1,0–1,5 мг/добу (у жінок, що мають менструації, втрати збільшуються до 2,5–3,0 мг/добу) [1, 6].

Основними причинами дефіциту заліза є недостатній вміст його у їжі і втрати з кровотечами [5, 6, 18, 19]. Виділяють три стадії формування дефіциту заліза: 1) *преблатентну*, яка характеризується нормальними показниками вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, гематокриту, концентрації заліза у сироватці і депо, підвищеною резорбцією у тонкому кишечнику, наявністю сидеробластів у кістковому мозку; 2) *латентну*, яка характеризується нормальними показниками периферійної червоної крові, зменшенням вмісту заліза у сироватці, збільшенням кількості зв'язаного заліза, підвищеною його абсорбцією у кишечнику, зникненням з кісткового мозку сидеробластів; 3) стадію *гіпохромної анемії*, яка харак-

теризується зниженням показників периферійної червоної крові, зменшенням вмісту заліза у сироватці, збільшенням вмісту зв'язаного заліза і його резорбції в тонкому кишечнику, відсутністю у кістковому мозку сидеробластів (табл. 2) [5, 15, 17].

Патогенетичним фактором дефіциту заліза є його від'ємний баланс, зумовлений невідповідністю між споживанням з їжею, резорбцією, засвоєнням або підвищеними втратами з кровотечами [9, 16, 18, 19]. Дефіцит заліза може виникати вторинно, при порушеннях метаболізму мікроелементів – міді, цинку, марганцю, молібдену, ванадію та ін. [12, 14, 15]. Латентний дефіцит заліза характеризується зменшенням його тканинних запасів і транспортного фонду, але без зниження рівня гемоглобіну [1, 20, 21]. ЗДА характеризується, окрім перерахованого, ще і зменшенням вмісту гемоглобіну [5, 9, 20]. Діагноз анемії встановлюють на підставі зниження рівня гемоглобіну, нижня межа норми якого залежить від віку (табл. 3).

У різні періоди життя показники рівня гемоглобіну значно відрізняються і залежать від статі. Так, у новонароджених дітей відзначають дуже високі значення показників еритроцитів і гемоглобіну, у віці від 1 до 3–5 міс рівень гемоглобіну знижується і до 12 міс встановлюється в межах 110–130 г/л. Уміст гемоглобіну залишається практично стабільним до 5–6 років, коли вже встановлюється оптимальний рівень добової продукції і гемолізу еритроцитів. У віці 12–14 років означені показники вже не мають принципових відмінностей від дорослих. У віці 12–13 років, з подальшою активізацією фізіологічних процесів статевого дозрівання, з'являються і перші статеві відмінності концентрації гемоглобіну – у дівчаток вони коливаються в межах 120–135 г/л, а у хлопчиків – 130–148 г/л.

На відміну від більшості інших анемії, ЗДА, як правило, не супроводжується значним зменшенням кількості еритроцитів у одиниці об'єму крові [15, 16, 17]. Відповідно до рекомендацій Міжнародного комітету зі стандартизації у гематології (ICST, 1989) нижньою межею норми гемоглобіну для жінок слід вважати 120 г/л, а для чоловіків – 130 г/л. Проте слід звернути увагу на той факт, що норми рівня гемоглобіну розроблені відповідно до його визначення у венозній крові. У нашій країні у повсякденній практиці рівень гемоглобіну визначають у капілярній крові, де він на 10–20% вищий, ніж у венозній [21].

Терміни розвитку залізодефіцитного стану або наявність ознак ЗДА визначають величиною запасів заліза [2, 9, 19]. Клінічні прояви ЗДА зумовлені наявністю як анемічного, так і сидеропенічного синдромів. *Анемічний синдром* проявляється неспецифічними симптомами: загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, сонливістю, зниженням працездатності, головним болем, запамороченням, тимчасовими втратами свідомості, серцебиттям, задишкою під час руху і фізичних навантажень, блідістю шкіри і т.д. *Сидеропенічний синдром* зумовлений дефіцитом заліза у тканинах, і його проявом може бути зміна як шкірних покривів (їхня сухість), так і додатків шкіри – ламкість та посмугованість нігтів, випадіння волосся, неможливість відростити довге волосся внаслідок їхньої ламкості, ангулярний стоматит, відчуття поколювання і пекучості язика, спотворення смаку (рiса chlototica) у вигляді пристрасії до неїстівних речовин (крейди, попелу, глини, землі, льоду, зубної пасти і т.д.) і нюху – пристрасії до запаху гуми, бензину, паленого, фарби, ацетону і т.д.; у ротовій порожнині, як і за ходом усього травного тракту, виявляють атрофічні зміни, формується глосит. Морфологічні зміни травного тракту зумовлюють зниження апетиту і анорексію, сидеропенічну дисфагію, відрижку і блювання після вживання їжі. Спостерігають зменшення кислотоутворювальної функції шлунку, активності амілази, ліпази, трипсину. Наслідком за-

значених змін у травному тракті є формування синдрому мальабсорбції. Проявом сидеропенічного синдрому може бути енурез та дизуричні явища. М'язову слабкість, що спостерігається у переважній більшості хворих на ЗДА, пояснюють дефіцитом залізовмісних ензимів. Дистрофічні зміни склер очей проявляються специфічними змінами у вигляді симптому «блакитних склер» [6, 9, 15, 16, 18, 19].

Для лабораторної діагностики ЗДА використовують численні методи (табл. 4).

Перш за все це гемоглобінометрія, визначення кількості еритроцитів та їхня морфологічна характеристика, еритроцитометрія, визначення гематокритного числа, колірного показника та індексів еритроцитів, підрахунок кількості ретикулоцитів [4, 9, 11, 12, 13, 17]. Слід відзначити, що лікарі практичної охорони здоров'я недооцінюють діагностичне значення зазначених вище параметрів. У поліклініках і стаціонарах все ще існує практика «короткого» дослідження крові без вивчення морфології еритроцитів і визначення кількості ретикулоцитів у хворих на анемії.

Доступним і у той самий час інформативним показником, який є однією з головних ознак ЗДА, є колірний показник. Він відображає вміст гемоглобіну в еритроциті і становить собою розрахункову величину [4, 13, 21]. Проте слід підкреслити, що гіпохромія не є специфічною ознакою, характерною тільки для ЗДА. Гіпохромними можуть бути анемії, зумовлені дефіцитом міді, цинку, марганцю, порушенням обміну порфіринів, свинцевою інтоксикацією, інфекційними і запальними процесами [21]. Можна стверджувати, що зміни даного показника слід враховувати у комплексі з іншими лабораторними ознаками ЗДА.

Виходячи зі зміни вмісту гемоглобіну, ЗДА поділяють на: I – з легким перебігом (рівень гемоглобіну 110–90 г/л); II – з середнім перебігом (рівень гемоглобіну 89–70 г/л); III – з тяжким перебігом (рівень гемоглобіну менший ніж 69 г/л). Історично так склалося, що саме показник вмісту гемоглобіну менше 110 г/л, згідно з рекомендаціями ВООЗ, традиційно розглядають як анемію: саме такий рівень гемоглобіну було визначено як нижню межу норми лікарем Хелен МакКей під час Першої світової війни. Уважаємо за необхідне навести нормальні значення концентрації гемоглобіну і еритроцитів у здорових дітей різного віку (табл. 5–7).

Результати еритроцитометрії є істотним моментом для уточнення характеру анемії. Так, для ЗДА властиве зміщення еритроцитометричної кривої Прайс–Джонса вліво, оскільки у периферійній крові багато мікроцитів [9, 11, 17]. Мікроцитами називають еритроцити з діаметром 6,9 мкм і менше. У здорових людей еритроцити, залежно від діаметру, розподіляються таким чином: нормоцити (діаметр 7,0–8,0 мкм) – 68%, мікроцити – 15,2%, макроцити (діаметр 8,0 мкм і більше) – 16,8%. Необхідно враховувати, що у період активації компенсаторно-приспосувальних механізмів адаптації організму до гіпоксії у хворих на ЗДА збільшується кількість макроцитів як відображення механізмів, спрямованих на її усунення. Виснаження цих механізмів призводить до переважання мікроцитозу у поєднанні з гіпохромією. З'являються мішенеподібні еритроцити, анулоцити, а при глибокому дефіциті заліза – краплеподібні еритроцити (дакріоцити) і плантоцити. Анізоцитоз і пойкилоцитоз є лабораторними ознаками ЗДА.

Гематокритне число дає уявлення про співвідношення між об'ємами плазми і формених елементів. Цей показник використовують для оцінювання ступеня анемії, а також для розрахунку величин, що відображають різні характеристики еритроцитів. Використання розрахунків з урахуванням відхилення на гематокритне число робить більш точними визначення вмісту біохімічних параметрів у хворих на анемії та еритроцитозі [11, 21].

Показник МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin) у хворих на ЗДА знижений, оскільки він відображає гіпохромію. Показник МСНС (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) відображає ступінь насичення еритроцита гемоглобіном у відсотках. Для ЗДА властиве зменшення даного показника. Середній об'єм еритроцитів MCV (Mean Corpuscular Volume) також знижений при ЗДА. Обчислюють показник шляхом ділення гематокритного числа на загальну кількість еритроцитів в 1 мкл крові. Середній діаметр еритроцитів обчислюють шляхом множення кожного відсотка клітин з певним діаметром на його значення в мкм, зведеним до суми цих поділів і помноженим на 100. Для ЗДА властиве зниження цього показника відносно норми ( $7,55 \pm 0,099$  мкм). Показник анізоцитозу еритроцитів (RDW) розраховують як коефіцієнт варіації MCV:

$$RDW = SD/MCV \times 100\%$$

де SD – стандартне середньоквадратичне відхилення об'єму еритроцитів від середнього значення. У нормі RDW дорівнює 11,5–14,5%, а при ЗДА збільшується.

Слід зауважити, що анізоцитоз характеризує коливання об'єму еритроцитів і визначається прибором при автоматичному підрахунку більш точно, ніж при візуальному оцінюванні мазка крові. Оцінювання ступеня анізоцитозу за допомогою мікроскопа може супроводжуватись цілою низкою помилок. При висушуванні еритроцитів у мазку крові їхній діаметр зменшується на 10–12% у товстих мазках менших розмірів, ніж у тонких. Позбавитися артефактів дозволяє лише автоматизований підрахунок із застосуванням кондуктометричного методу [7, 8].

Визначення кількості ретикулоцитів у крові є істотним моментом лабораторної діагностики анемії. Для ЗДА властивий нормальний вміст ретикулоцитів. Ретикулоцити – це молоді еритроцити, що утворюються внаслідок втрати нормобластами ядер. За Гейгельмеєром (1938) виділяють п'ять ступенів зрілості ретикулоцитів. У здорової людини міститься від 2 до 10 ретикулоцитів на 1000 еритроцитів, причому в нормі зустрічаються тільки ретикулоцити III і IV ступеня зрілості у співвідношенні відповідно 1/3 і 2/3. Посилена регенерація еритроїдного паростка кровотворення супроводжується збільшенням вмісту ретикулоцитів 0, I, II ступенів зрілості. Таке явище називають лівим зсувом ретикулоцитарного ряду. Збільшення кількості ретикулоцитів спостерігають при ЗДА на 7–10-й день при патогенетично обґрунтованому лікуванні (ретикулоцитарний криз) [6, 17, 19]. Показник кількості ретикулоцитів може бути використаний для оцінювання ефективності еритропоезу. Величину ефективного еритропоезу за добу (К) визначають за формулою:

$$K = \frac{P_0 - P_4}{4} \times \frac{E \times 24}{1000},$$

де  $P_0$  – число ретикулоцитів у крові у %;

$P_4$  – число ретикулоцитів після інкубації крові протягом 4 год у пробіріці при 37°C у %;

$E$  – кількість еритроцитів у 1 мкл крові.

Нормальне значення  $K$ , визначене за цією методикою, становить  $0,06 - 0,08 \times 10^{12}$ /л на добу. Це кількість еритроцитів, що утворюється і виходить в 1 л крові периферійного кровотоку [4].

Таким чином, еритроцити периферійної крові при ЗДА характеризуються гіпохромією, мікроцитозом, пойкилоцитозом (різна форма), анізоцитозом (різна величина), наявністю патологічних форм, як правило, нормальною кількістю ретикулоцитів.

Показники метаболізму заліза при ЗДА характеризуються зменшенням вмісту заліза в сироватці (в нормі у чоловіків

і жінок відповідно 13–30 і 12–25 мкмоль/л), збільшенням загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові (в нормі 30–85 мкмоль/л). Різниця між показниками загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові і сироватково-го заліза відображає латентну залізов'язувальну здатність сироватки (в нормі менше 47 мкмоль/л). При ЗДА цей показник підвищений. Співвідношення показника заліза сироватки і загальної залізов'язувальної здатності виражає насичення Тф залізом (норма 16–50%). При ЗДА цей показник знижується. ЗДА характеризується зменшенням вмісту Фн у сироватці крові (норма 15–150 мкг/л). Оцінювання запасів заліза в організмі, крім визначення показника Фн, може бути здійснено за десфераловим тестом. Суть останнього полягає у тому, що після внутрішньовенного введення 500 мг десфералу у здорової людини з сечею виділяється від 0,8 до 1,2 мг заліза, тоді як у хворих на ЗДА цей показник знижений. Слід пам'ятати, що показанням для призначення даного тесту може бути лише неможливість довести іншими методами наявність дефіциту заліза в організмі хворого [5, 6]. Визначення протопорфіринів в еритроцитах хворих на ЗДА показує їхнє збільшення (норма 18–89 мкмоль) [15, 18]. За даними радіологічних досліджень виявляють збільшення кліренсу заліза плазми [19, 20]. На сьогодні найбільш точними методами кількісного визначення заліза в біологічних рідинах і тканинах є методи спектрального аналізу, нейтронно-активаційний, атомно-абсорбційний, рентген-флуоресцентний [4, 15, 18]. Таким чином, ЗДА характеризується порушеннями метаболізму заліза у сироватці, змінами транспортного і депонованого фондів заліза в організмі.

Уважають, що для діагностики ЗДА морфологічне дослідження кісткового мозку малоінформативне [1, 9, 16, 20]. Проте значущість його істотно зростає, якщо застосувати цитохімічне дослідження із забарвленням мазків на залізо. Існують три класичні методи виявлення неорганічного заліза: 1) метод Періс з берлінською блакиттю; 2) з турбуленим синім; 3) реакції з утворенням сульфідів заліза. У гематології найчастіше використовують метод забарвлення з берлінською блакиттю, який базується на утворенні ферифериціаніду при взаємодії іонів тривалентного заліза з фероцианідом у кислому середовищі [10]. Реакція проявляється у вигляді утворення синього або синьо-зеленого осаду ферифериціаніду.

Визначення вмісту заліза у кістковому мозку за допомогою реакції з берлінською блакиттю дає цінну інформацію для оцінювання адекватності накопичення заліза в організмі. Великі зерна або конгломерати забарвленого у синій колір заліза у нормі спостерігають у макрофагальних клітинах кісткового мозку або вони вільно лежать між клітинами. Дрібніші гранули можуть спостерігатися у молодих червоних клітинах мазків кісткового мозку після відповідного оброблення, а також у клітинах системи фагоцитуючих макрофагів. У макрофагальних елементах залізо виявляють у вигляді нещільних агрегатів і припускають, що воно не ідентичне гранулам, що спостерігають у дозріваючих червоних клітинах. Таке залізо розглядають як форму накопичення, яка використовується для синтезу гемоглобіну. Виснаження відкладень заліза спостерігають при ЗДА, а надлишкове накопичення при гемохроматозі, хронічних гемолітичних анеміях, таласемії, рефрактерних анеміях [10, 18].

Критерії лабораторної діагностики ЗДА наведено в табл. 8.

Група з боротьби з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004) в якості верифікаційних критеріїв ЗДА рекомендує використовувати 3 показники: падіння рівня гемоглобіну нижче вікових і статевих норм; зниження вмісту Фн менше 12 мкг/л; підвищення рівня рТФР понад 7 мг/л.

Ураховуючи оснащеність наших лабораторій для ве-

рифікації діагнозу ЗДА у банальних клінічних ситуаціях достатньо виявити гіпохромну анемію, яка супроводжується морфологічними змінами еритроцитів (колірний показник менше 0,85 і збільшення RDB понад 15%; зниження гемоглобіну в 1 еритроциті, зменшення об'єму еритроцитів, зниження показників MCH менше 25 пг, MCHC – менше 30 г/л, MCV – менше 75 фл), зменшення вмісту заліза сироватки понад 12 мкг/л, підвищення рівня ЗЗСК понад 70 ммоль/л і зниження концентрації Фн у сироватці крові менше 12 мкг/л.

Абсорбція заліза, його рециркуляція, збереження і утилізація є взаємопов'язаними, хоча і дистанційно віддаленими процесами. Природно, що виникало припущення стосовно існування гуморального регулятора, який впливає на зазначені процеси. Як встановлено протягом останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин. Гепсидин є 25-амінокислотним пептидом, багатим на цистеїн, з 4 дисульфідними місточками, який синтезується в печінці. Гепсидин у людини утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Уперше гепсидин був виділений із сечі і описаний у 2001 році С.Н. Park і співавторами. У подальшому пептид гепсидину виділили також із плазми.

Збільшення продукції гепсидину при запаленні і здатність трансгенного або тумор-модифікованого гепсидину пригнічувати еритропоез шляхом виснаження запасів заліза пов'язані з ключовою роллю гепсидину у метаболізмі заліза.

Зворотна ситуація виникає при анемічних і гіпоксичних станах. За означених умов спостерігали зменшення експресії гена гепсидину, що приводило до збільшення засвоєння заліза як із макрофагів, так і з кишечника. При гіпоксії відбувається збільшення рівня фактора, індукованого гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), який синтезується у нирках і контролює експресію гена еритропоетину, беручи таким чином участь у метаболізмі заліза. Очевидно, що безпосередньої взаємодії між гепсидином і HIF-1 $\beta$  відбуватися не може, проте простежується опосередкований вплив цих гормонів на метаболізм заліза. Паралельно відбувається підвищення рівня еритропоетину та еритропоетичної активності, що приводить до швидкої мобілізації заліза з ретикулоендотеліальних клітин та використання його для синтезу гемоглобіну.

Як уже було зазначено, абсорбція заліза як з тонкого кишечника, так і з макрофагів є складним багатоступінчастим процесом, у якому бере участь цілий каскад білків. Для того, щоб відповісти на запитання, яким чином гепсидин регулює транспорт заліза, було вивчено показники різних компонентів абсорбційного шляху і рівень гепсидину на експериментальній моделі залізодефіцитного стану і при запаленні, спричиненому введенням повного ад'юванту Фрейнда. При дефіциті заліза відбувалось зменшення мРНК гепсидину і відповідно збільшувались значення дуо-

денального цитохрому В (DcytB), DMT-1 і феропортину, а рівень гепсидину не змінювався. При введенні ад'юванту Фрейнда мРНК гепсидину максимально збільшувалась через 8 год, а синтез DcytB і DMT-1 зменшувалась через 16 год; при цьому значення феропортину і гепсидину істотно не змінювались. Однак у регулюванні взаємодії між гепсидином і DMT-1 залишається ще достатньо багато питань. Наприклад, наведено, що час пригнічення мРНК гепсидину змінюється зі збільшенням експресії мРНК дуоденального транспортера і залежить від диференціації клітин крипти у епітеліальні клітини, але немає чіткої ясності з приводу того, у який момент відбувається збільшення абсорбції заліза через епітелій кишечника. У свою чергу, незважаючи на очевидність факту, що продукція гепсидину регулюється рівнем заліза, наразі немає розуміння природи даного сигналу. Установлено, що мРНК гепсидину не містить регуляторних механізмів, що розпізнають залізо, але може регулюватись транскрипційним фактором, на який впливає надлишок заліза.

Таким чином, гепсидин можна вважати одним із ключових залізорегуляторних гормонів, медіатором анемії при хронічних та запальних захворюваннях і зв'язувальною ланкою між станом природного імунітету та метаболізму заліза.

Для уникнення помилок при інтерпретації результатів досліджень, слід пам'ятати наступне. Одержані результати досліджень можуть не відображати справжній вміст заліза у сироватці, якщо хворий перед дослідженням, навіть короткочасно, вживав препарати заліза. Для визначення заліза слід використовувати пластикові або скляні пробірки, промиті перед дослідженням соляною кислотою і двічі дистильованою водою, оскільки звичайне промивання не гарантує захисту від внесення незначних кількостей заліза. При центрифугуванні пробірки слід закривати пластмасовими корками, оскільки до них може потрапити залізний пил з центрифуги. Кров для досліджень слід брати натще вранці, оскільки існують добові біоритми коливання концентрації заліза у сироватці. Показники заліза сироватки можуть змінюватися залежно від фаз менструального циклу.

Урахування зазначених вище фактів дозволить уникнути неточностей у дослідженнях та помилок при діагностиці ЗДА.

## ВИСНОВКИ

1. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) характеризується своїми специфічними механізмами формування клінічних і лабораторних проявів.
2. Існує комплекс лабораторних методів, застосування яких істотно підвищує верифікацію діагнозу і скорочує час діагностичних пошуків.
3. Тільки комплексне оцінювання лабораторних і клінічних даних, їхній всебічний аналіз дозволяють встановити точний діагноз ЗДА.

## Современные подходы к лабораторной диагностике железодефицитной анемии Салах А.А. Абушанаб, Е.В. Кучер

В обзоре представлены современные методы лабораторной диагностики железодефицитной анемии (ЖДА). Кратко изложены представления о метаболизме железа в организме и патогенетические механизмы формирования клинических и лабораторных симптомов. Обсуждается диагностическое значение лабораторных методов, которые применяют для диагностики ЖДА. Сделан вывод о комплексном подходе в лабораторной диагностике ЖДА.

**Ключевые слова:** лабораторная диагностика, железодефицитная анемия.

## Contemporary approaches to laboratory diagnostic of iron deficient anemia Salah A.A. Abushanab, E.V. Kucher

This review deals with up-to-date methods of the laboratory diagnostics of iron deficient anemia (IDA). Some ideas of iron metabolism in an organism and pathogenetic mechanisms of clinical and laboratory symptoms are briefly presented. The diagnostic value of laboratory methods for diagnosing IDA is interpreted. A conclusion is drawn about the integrated approach to the diagnostics of IDA diagnostics.

**Key words:** laboratory diagnostics, iron deficient anemia.



Сведения об авторах

**Салах А.А. Абушанаб** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Кучер Елена Владимировна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 537-64-85

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алейксеев И.Ф. Железодефицитные состояния: Метод. рекомендации / МЗ и мед.пром-ти Рос. Федерации. – М.: А.О. Мед. газета, 1996. – 189 с.
2. Белоус А.М., Конник К.Т. Физиологическая роль железа. – К.: Наук. думка, 1991. – 101 с.
3. Бугланов А.А., Саяпина Е.В., Тураева А.Т. Биохимическая и клиническая роль железа // Гематология и трансфузиология. – 1994. – Т. 39, № 6. – С. 44–45.
4. Видиборець С.В. Методи диференціації анемії: Метод. рекомендації // МОЗ України, Український центр науково-медичної та патентно-ліцензійної роботи. – К., 1998. – 24 с.
5. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии // Русский мед. журнал. – 1997. – № 5 (19). – С. 1234–1242.
6. Диагностика железодефицита с помощью современных гематологических анализаторов / С.А. Луговская, И.И. Мирова, Е.М. Почтарь и соавт. // Гематология и трансфузиология. – 1996. – Т. 41, № 4. – С. 31–33.
7. Кузнецова Ю.В., Коврыгина Е.С., Токарев Ю.Н. Оценка эритроцитарных параметров автоматического анализа крови и их применение для диагностики анемий // Гематология и трансфузиология. – 1996. – Т. 41, № 5. – С. 44–47.
8. Смирнова Л.А., Баркар Н.Д. Анемии (клинико-лабораторная характеристика). – Минск, 1997. – 24 с.
9. Хейхоу Ф.Г.Д., Гваглино Д. Гематологическая цитохимия. – М.: Медицина, 1983. – 320 с.
10. Bain D.J. Blood cells: A practical guide. – Philadelphia (Pa). Etc.: Lippincott, 1989. – 322 p.
11. Baker J. Cornbleet P.J/ Erythrocyte disorders. In: Howanitz J.H., eds Laboratory medicine-test selection and interpretation. New York: Churchill Livingstone. – 1991. – P. 447–498.
12. Denon D., Marikovsky Y. Aspects of red blood // Harefu. – 1990. – Vol. 118, № 2. – P. 88–92.
13. Hayton B.A., Broome H.E., Libenbaum R.C. Cooper Deficiency – Induced Anemia and neutropenia secondary to intestinal Malabsorption // Am. J. Hematol. – 1995. – Vol. 48, № 1. – P. 45–47.
14. Hematology Basic Principles and Practice. – Ed. R. Hoffman... [et al.]. – 2 nd. Ed. – Churchill Livigstone Inc.: New York, Edinburg, London, Melbourne, Tokyo. – 1995. – 2369 p.
15. Hoffbrand A.V., Pettit J.E., Hoelzer D. Roche Grundkurs Hematologie. Blackwell Wissenschafts – Verlag Berlin – Wien. 1997. – 476 s.
16. Optimierung der Diagnostik von Anemien / A. Baudch, D. Tille, A. Gerisch, et al. // Folia Haematol. – 1989. Bd. 116, № 5. – S. 785–787.
17. Rodak B.F. Diagnostik hematology. – Philadelphia ect.: Saunders. – 1995. – 720 p.
18. Uno H., Tsudo K. Iron deficiency anemia // Nippon – Rincho. – 1991 – Vol. 46, №3. – P. 621–626.
19. Wich M., Pinggra W., Lehmann P. Ferritin in iron metabolism: Diagnosis of anemias. – 2 nd. – ed. – Wien, New York: Springer. – 1995. – 113 p.
20. Wintrobe V.V. The size and hemoglobin content of the erythrocyte. Methods of determination and clinical application // J. Lab. Clin. Med. – 1990. – Vol. 115, № 3. – P. 374–387.

Статья поступила в редакцию 20.02.2014

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. Статья подается на русском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).
3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
  - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
  - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
  - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
  - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

Адрес: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

«Медицинский издательский дом «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua